

# Перинатология и Педиатрия

имени Е.М. Лукьяновой



1 (61) 2015

Наш подписной индекс 22811

DOI: повышаем индекс  
цитирования ученых  
Подробнее читайте  
на стр. 6–7



9

**Отривін Бебі**

**Допоможемо носіку  
малюка дихати вільно  
разом з Отривін Бебі**

**Отривін Бебі —**  
ефективний і комфортний  
комплекс для догляду  
за порожниною носа  
у малюків до 2 років.

Засіб призначений для щоденної  
гігієни носика дитини, а також  
для профілактики застудних  
захворювань.

**Легкість  
використання:**

**КРОК 1.** Зволожити порожнину  
носа розчином для зрошення  
**Отривін Бебі**  
(стерильний ізотонічний сольовий розчин  
з урегульованою концентрацією солей, рН якого  
наближений до природної секреторної рідини  
слизової оболонки носа)

**КРОК 2.** Звільнити порожнину  
носа від слизового секрету  
за допомогою аспілятора  
назального **Отривін Бебі**  
(легкий, безпечний та гігієнічний  
у застосуванні аспіратор допоможе  
вашій дитині легше дихати, і вона  
знову зможе нормально їсти, спати  
та почуватися краще)

Продатковий текст: Городищенська лікарська поліклініка 8-го округу м. Києва, вул. Героїв Оборони, 25. Тел: (044) 490-24-28. Факс: (044) 490-24-28. Рецидивні захворювання: пневмонія, бронхіт, алергічний риніт, гострий риніт, фарингіт, риносинусит, отит, екзематозні захворювання шкіри, дерматити, дерматоз. Препарати: Отривін Бебі, Декларин, Аспіратор назальний. Адреса: м. Київ, вул. Героїв Оборони, 25. Тел: (044) 490-24-28. Факс: (044) 490-24-28. Е-mail: info@otrivin.com.ua. Сайт: www.otrivin.com.ua. Адреса: м. Київ, вул. Героїв Оборони, 25. Тел: (044) 490-24-28. Факс: (044) 490-24-28. Е-mail: info@otrivin.com.ua. Сайт: www.otrivin.com.ua. Адреса: м. Київ, вул. Героїв Оборони, 25. Тел: (044) 490-24-28. Факс: (044) 490-24-28. Е-mail: info@otrivin.com.ua. Сайт: www.otrivin.com.ua.

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические базы данных:  
«Джерело», РИНЦ eLIBRARY.RU, Science index и Google Scholar

Науково-практична конференція  
**"Інноваційні технології  
медичної допомоги  
новонародженим"**

21-22 травня 2015 року, м. Київ



Конференція внесена до офіційного Реєстру МОЗ України проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України, які проводяться у 2015 році. Реєстраційний номер – 121

В рамках Конференції будуть висвітлені нові сучасні технології інтенсивної терапії та виходжування дітей з малою масою тіла та новонароджених з перинатальною патологією, обговорені нові підходи до профілактики, діагностики та лікування новонароджених з перинатальною патологією.

**Місце проведення Конференції:**

**НМАПО імені П.Л.Шупика, м.Київ, вул. Дорогожицька 9. Початок о 9:30**

Попередньо зареєструватися для участі у Конференції можна зателефонувавши за тел.:(044) 469-11-40, або ж надіслати листа на електронну пошту: [bondar@prostirua.com](mailto:bondar@prostirua.com)

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

**ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР: Антипкін Юрій Геннадійович**  
*Академік НАН, НАМН України, д.м.н., професор, директор Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ*

**ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА: Омельченко Людмила Іванівна**  
*д.м.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ*

**НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ: Дронова Вікторія Леонідівна**  
*д.м.н., ст.н.с., заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ*

**Волосовець Олександр Петрович**  
*д.м.н., професор, зав. кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, м. Київ*

**ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР: Квашніна Людмила Вікторівна**  
*д.м.н., професор, завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та пренатальних станів Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ*

**ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: Бахтіярова Дана Олегівна**  
**ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: Щербатих Володимир Станіславович**

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Абатуров Олександр Євгенійович  
Айсберг Юрій Рувимович  
Бережний Вячеслав Володимирович  
Венцківський Борис Михайлович  
Вовк Ірина Борисівна  
Волосянко Андрій Богданович  
Гнатейко Олег Зиновійович  
Гордієнко Ірина Юріївна  
Грищенко Валентин Іванович  
Губертус фон Фосс (*Німеччина*)

Дука Катерина Дмитрівна  
Задорожна Тамара Данилівна  
Запорожан Валерій Миколайович  
Знаменська Тетяна Костянтинівна  
Іванюта Лідія Іванівна  
Коломійцева Антоніна Георгіївна  
Козлов Роман Сергійович (*Росія*)  
Коровина Ніна Олексіївна (*Росія*)  
Лаббе Андре (*Франція*)  
Мізерницький Юрій Леонідович (*Росія*)

Осидак Людмила Вікторівна (*Росія*)  
Пагава Караман (*Грузія*)  
Пісарєва Світлана Петрівна  
Подольський Василь Васильович  
Усоніс Вітас (*Литва*)  
Ципкун Анатолій Григорович  
Шамсієв Ф.С. (*Узбекистан*)  
Шишко Г.А. (*Білорусь*)

### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Аряєв Микола Леонідович  
Банадига Наталія Василівна  
Бесєдін Віктор Михайлович  
Волосовець Олександр Петрович  
Гойда Ніна Григорівна  
Денисова Маргарита Федорівна  
Євтушенко Станіслав Костянтинович  
Кирилова Людмила Григорівна  
Коренєв Микола Михайлович

Крамарєв Сергій Олександрович  
Коржинський Юрій Степанович  
Крючко Тетяна Олександрівна  
Лапшин Володимир Федорович  
Майданник Віталій Григорович  
Маркін Леонід Борисович  
Моїсенко Раїса Олександрівна  
Неділько Віктор Петрович  
Няньковський Сергій Леонідович

Сенаторова Ганна Сергіївна  
Сулима Олена Григорівна  
Тищенко Валентина Андріївна  
Тяжка Олександра Василівна  
Туманова Лариса Євгенівна  
Чайка Володимир Кирилович  
Чернишов Віктор Павлович  
Шунько Єлизавета Євгенівна

**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 «ЕКСПЕРТ»

Атестовано Вищою атестаційною комісією України № 1-05/4 від 26.05.2010 р.  
Адреса для листування: Україна, 04210, м.Київ-210, а/я 32,  
E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua); [seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
<http://medexpert.org.ua/>

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

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України Протокол № 3 від 30.03.2015 р.  
Підписано до друку 30.03.2015 р.

Формат 60x90/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 8000 прим. Зам. №30.03/01 від 30.03.2015

Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідцтво 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. Цілковито або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець

**Журнал «Перинатологія и Педиатрия» включен в наукометрические базы данных: реферативная база данных «Україніка наукова» (Р/Ж «Джерело»), РИНЦ eLIBRARY.RU, Science index и Google Scholar**

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, 2015  
©Видавництво «Експерт», 2015

Внимание! Подписаться на журнал «Перинатологія и педиатрия»  
Вы можете во всех отделениях связи Украины  
Подписной индекс 22811

Київ 2015

# PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

**HEAD EDITOR: Antypkin Iurii Gennadiyovych**

*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*

**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*

**SCIENTIFIC ADVISERS: Dronova Viktoriya Leonidivna**

*Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the  
SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» 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*

**ACADEMIC SECRETARY: Kvashnina Lyudmila Viktorivna**

*Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems  
of healthy child and perinatal conditions department SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv*

**PROJECT DIRECTOR Bakhtiarova Dana Olegivna**

**LAYOUT AND DESIGN Shcherbatykh Vlododymyr Stanislavovych**

## EDITORIAL STAFF:

ABATUROV O.E.  
AISBERG I.R.  
BEREZHNYI V.V.  
VENTSKIVSKYY B.M.  
VOVK I.B.  
VOLOSANKO A.B.  
GNATEIKO O.Z.  
GORDIENKO I.I.  
GRYSHCHENKO V.I.  
HUBERTUS VON VOSS (Germany)

DUKA K.D.  
ZADOROZHNA T.D.  
ZAPOROZHAN V.M.  
ZNAMENSKA T.K.  
IVANYUTA L.I.  
KOLOMIYTSEVA A.G.  
KOZLOV R.S. (Russia)  
KOROVINA N.A. (Russia)  
LABBE A. (France)  
MIZERNICKIY Y.L. (Russia)

OSIDAK L.V. (Russia)  
PAGAVA K.I. (Georgia)  
PISARYEVA S.P.  
PODOLSKYI V.V.  
USONIS V. (Lithuania)  
TSYPKUN A.G.  
SHAMSIEV F.S. (Uzbekistan)  
SHYSHKO G.O. (Belarus)

## EDITORIAL BOARD:

ARYAYEV M.L.  
BANADYGA N.V.  
BESEDIN V.M.  
VOLOSOVETS O.P.  
GOIDA N.G.  
DENYSOVA M.F.  
EVTUSHENKO S.K.  
KYRYLOVA L.G.  
KORENYEV M.M.

KRAMARYOV S.O.  
KORZHYNSKYI I.S.  
KRYUCHKO T.O.  
LAPSHYN V.F.  
MAIDANNYK V.G.  
MARKIN L.B.  
MOISEYENKO R.O.  
NEDILKO V.P.  
NYAN'KOVSKYI S.L.

SANATOROVA G.S.  
SULIMA O.G.  
TYSHCHENKO V.A.  
TYAZHKA O.V.  
TUMANOVA L.E.  
CHAIKA V.K.  
CHERNYSHOV V.P.  
SHULKO E.E.

**By the Order of the Presidium of HSC of Ukraine № 1-05/4 of 26.05.2010 journal «Perinatology and Pediatrics» is included to the list of scientific publications of Ukraine, in which can be published the results of thesis works and achievement of the scientific levels of doctor and candidate of sciences.**

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

## PUBLISHERS

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

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Order of the Presidium HAC of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010  
Mailing address: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, post box 32, LLC «Expert Ltd», «Perinatology and Pediatrics»

E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)  
<http://medexpert.org.ua>

Certificate of State Registration KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y.,  
Published since 1999 y.

Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SD «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,  
Medical Sciences of Ukraine» Protocol № 3 from 30.03.2015 y.

Passed for printing 30.03.2015 y.

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.  
Total circulation is 8 000 copies. Ord. №30.03/01 from 30.03.2015

Printed in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichalnaya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44

Subscribe to «Perinatology and Pediatrics» 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.

©SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2015  
©Publishing house «Expert Ltd», 2015

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

Kiev 2015

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

## ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

## PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

### 1 (61) 2015

#### СОДЕРЖАНИЕ

##### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

**В начале пути: роль DOI (digital object identifier) в повышении индексов цитирования ученых**

##### ВЕЧНЫЕ ЦЕННОСТИ

**Вечные ценности: верность и преданность в современном мире**

##### ПРИКАЗ МЗ УКРАИНЫ

**Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні**

##### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕРИНАТОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

*Бенюк С.В., Венцківська І.Б., Ковалюк Т.В.*  
**Холестатичний гепатоз вагітних. Наслідки для плода та новонародженого**

*Сюсюка В.Г., Котлова Ю.В.*  
**Характеристика перинатальних наслідків розродження жінок з екстрагенітальною патологією, які пройшли етап санаторної реабілітації**

*Диндар О.А., Бенюк В.О.*  
**Особливості стану фетоплацентарного комплексу в жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому**

#### CONTENTS

##### TO AUTHORS ATTENTION

6 **In the beginning of the path : the role of DOI (digital object identifier) to increase the citation indices of the scientists**

##### ETERNAL VALUES

10 **The eternal values: loyalty and devotion in the world today**

##### MINISTRY HEALTH OF UKRAINE ORDER

12 **The improvement process of the preventive vaccinations in Ukraine**

##### ACTUAL QUESTIONS OF PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

20 *Benyuk S.V., Ventskovskaya I.B., Kovalyuk T.V.*  
**Cholestatic hepatitis of pregnant women. The consequences for the fetus and newborn**

24 *Syusyuka V.G., Kotlova Yu.V.*  
**Characteristics of perinatal consequences after delivery for women with extragenital pathology who got a stage of sanatorium rehabilitation**

28 *Dyndar' E.A., Benyuk V.A.*  
**The features of the state of fetoplacental complex at women with miscarriage due to the overweight and metabolic syndrome**

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

*Камінський В.В., Жданович О.І.,  
Бойчук О.Г., Коломійченко Т.В.*  
**Особливості перебігу вагітності, пологів,  
стану плода й новонародженого в жінки після  
програми ДРТ при функціональних  
порушеннях печінки**

32 *Kaminskiy V.V., Zhdanovich A.I.,  
Boychuk O.G., Kolomyichenko T.V.*  
**The features of the course of pregnancy,  
childbirth, fetus and newborn state  
in women after ART program during  
the functional disorders of the liver**

*Подольський В.В.*  
**Клініко-епідеміологічна характеристика  
жінок фертильного віку з безпліддям —  
 мешканок промислового регіону України**

36 *Podolsky V.V.*  
**Clinical and epidemiological characteristics  
of women of the fertile age with infertility,  
who are live in the industrial region of Ukraine**

*Туманова Л.Є., Молчанова О.О.,  
Коломієць О.В.*  
**Кардіотокографічні та доплерометричні  
показники матково—плацентарно—  
плодового кровообігу у вагітних  
після ЕКЗ методом ІКСІ**

42 *Tumanova L.E., Molchanova E.A.,  
Kolomiets E.V.*  
**Cardiotocographic  
and Doppler indices  
of uterine—placental—fetal circulation  
in pregnant after IVF ICSI**

## КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

*Людвік Т.А.*  
**Ліпідний спектр крові в дітей  
з ревматичними хворобами**

46 *Ludwik T.A.*  
**Lipid profile in children  
with rheumatic diseases**

*Муквіч О.М., Коваль О.П.,  
Дубова Г.В.*  
**Залежність між вмістом токсичних металів  
у тканинах серцево-судинної системи  
та інших біосубстратах дітей  
з кардіоваскулярними мальформаціями**

50 *Mukvich O.M., Koval O.P.,  
Dubova G.V.*  
**Relationship between toxic metals content  
in the cardiovascular system tissues  
and other biosubstrates of children  
with congenital heart diseases**

## CARDIORHEUMATOLOGY

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Зелинская Н.Б., Погадаева Н.Л.,  
Глоба Е.В., Шевченко И.Ю., Бегутова Т.Н.,  
Хорошая О.А., Малашонок В.Б.*  
**Состояние гормонального статуса детей  
с врожденной дисфункцией коры  
надпочечников, обусловленной  
дефицитом 21-гидроксилазы**

54 *Zhelinskaya N.B., Pogadaeva N.L., Globa E.V.,  
Shevchenko I.Yu., Begutova T.N.,  
Horoshaya O.A., Malashonok V.B.*  
**The state of the hormonal status  
of children with congenital  
adrenal hyperplasia dysfunction  
due to the 21-hydroxylase deficiency**

## ENDOCRINOLOGY

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

*Шадрін О.Г., Тарасюк Б.А., Чернега Н.Ф.*  
**Дослідження моторики жовчного міхура  
в дітей раннього віку з ураженням  
гепатобіліарної системи**

60 *Shadrin O.G., Tarasyuk B.A., Chernega N.F.*  
**The research of gallbladder motility  
with the lesions of hepatobiliary system  
in the group of early-aged children**

## GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

*Тяжка О.В., Сміщук В.В., Брюзгіна Т.С.*  
**Значення біохімічного дослідження жовчі  
як індикатора порушень метаболізму жирних  
кислот, фосфоліпідів та холестерину  
в дітей з холелітіазом**

63 *Tyazhka O.V., Smishchuk V.V., Bryuzgina T.S.*  
**Importance of bile biochemical studies  
as an indicator of fatty acids, phospholipids  
and cholesterol metabolic disorders  
in children with cholelithiasis**

*Боброва В.І.*  
**Пропедевтична гастроентерологія:  
патологія шлунка і дванадцятипалої кишки**

68 *Bobrova V.I.*  
**Propaedeutic Gastroenterology:  
pathology of the stomach and duodenum**

*Горобець А.О.*  
**Неспецифічний виразковий коліт у дітей**

74 *Horobets A.O.*  
**Unspecific ulcerative colitis in children**

*Муквіч О.М., Лавренчук О.В.,  
Грідіна Т.А., Полук Т.А.*  
**Особливості клінічного перебігу хронічного  
гастроудоденіту в дітей з дисплазією  
сполучної тканини**

81 *Mukvich O.M., Lavrenchuk O.V.,  
Gridina T.A., Poluk T.A.*  
**Clinical picture of chronic  
gastroduodenitis in children  
with connective tissue dysplasia**

*Марушко Р.В., Шадрін О.Г., Марушко К.Р.*  
**Ефективність аліментарно-медикаментозної  
корекції лікування запальних захворювань  
кишечнику в дітей раннього віку**

87 *Marushko R.V., Shadrin O.G., Marushko K.R.*  
**Effectiveness of improved treatment  
of inflammatory bowel diseases  
in infants**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## CLINICAL CASE

*Слепов О.К., Сорока В.П., Пономаренко О.П.,  
Гладишко О.П., Мигур М.Ю., Курінний С.І.,  
Табачнікова Є.Є.*

**Успішна етапна хірургічна корекція  
природженої правобічної діафрагмальної  
грижі, ускладненої баротравмою  
гіпоплазованих легень, і обструкції  
дванадцятипалої кишки в недоношеній  
новонародженій дитини**

95 *Slepov O.K., Soroka V.P., Ponomarenko O.P.,  
Gladysheko O.P., Migur M.Y., Kurinnyi S.I.,  
Tabachnikova E.E.*

**Successful staged surgical repair  
of the right congenital diaphragmatic  
hernia complicated by barotrauma  
of hypoplastic lungs and duodenal obstruction  
in premature neonate**

*Цимбалюк–Волошин І.П.*  
**Екстранодулярна негоджкінська лімфома  
в практиці дитячого гематолога**

101 *Cymbaliuk–Voloshyn I.P.*  
**Extranodal non-Hodgkin's lymphoma  
of childhood**

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

## LECTURES AND REVIEWS

*Ріга О.О.*  
**Гострі питання стану здоров'я та розвитку  
«пізно недоношених дітей»**

104 *Riga O.O.*  
**The acute question status health  
and development of «late preterm infants»**

*Жадан О.Д., Тарасюк Б.А.,  
Лук'янова І.С., Медведенко Г.Ф.*  
**Ультразвукова перинатальна оцінка  
структурно-функціональних  
особливостей венозної протоки  
(огляд літератури та власні спостереження)**

108 *Zhadan O.D., Tarasyuk B.A.,  
Lukianova I.S., Medvedenko G.F.*  
**Perinatal ultrasound evaluation  
of structural and functional features  
of the ductus venosus (review  
of the literature and own observations)**

## ГРУППА КОМПАНИЙ «МедЭксперт»



группа компаний  
**МЕД-ЭКСПЕРТ**  
медицинские издания,  
конференции и семинары,  
маркетинговые исследования



### В начале пути: роль DOI (digital object identifier) в повышении индексов цитирования ученых

Система DOI — это механизм, который обеспечивает работу постоянных гиперссылок, связанных с сайтами издательств, через ряд регистрационных агентств (CrossRef), что существенно улучшает поиск источников научной литературы, а также расширяет возможности оценки через индексы цитирования публикационной активности ученых (H-index) и издательств (Impact Factor).

Основной задачей CrossRef является организация доступа пользователей к первичным публикациям, содержащим научный контент, и содействие коллективной работе издателей. CrossRef использует технологию открытых стандартов системы DOI, и является также официальным регистрационным агентством DOI для образовательных и профессиональных научных публикаций. Система DOI обеспечивает структуру для постоянной идентификации, управления интеллектуальным контентом, управления метаданными, связи пользователей с поставщиками контента.

В настоящее время функциональность системы DOI довольно глубоко интегрирована в информационные системы, которые являются носителями научно-информационных ресурсов. За последние 15 лет система получила довольно широкое распространение во многих сферах информационной деятельности, но более всего укрепилась в практике научно-издательской деятельности в Северной Америке, на Европейском континенте, в некоторых странах Азии. Известные издательства, такие, как Elsevier, Karger, Blackwell и многие другие по всему миру активно используют в работе своих электронных библиотек систему DOI, которая выполняет важную роль в реализации существующего наукометрического обеспечения.

В Украине системой универсального идентификатора цифрового объекта (DOI) пользуются лишь несколько журналов, в основном те, которые издаются иностранными издательствами за рубежом. Издательство «Группа компаний «МедЭксперт», которое зарегистрировано в Украине и издает отечественные медицинские журналы — «Современная педиатрия», «Перинатология и педиатрия», «Здоровье женщины», «Социальная педиатрия и реабилитология», «Україна. Здоров'я нації», «Международный журнал реабилитация и паллиативная медицина», — первым, с 2014 года, начало использовать систему DOI для индексирования научных медицинских статей и других информационных объектов.

Возможность присвоения DOI, также как и регистрация в наукометрических базах данных требует выполнения определенных требований, которое завершается заключением договора о сотрудничестве с агентством CrossRef или ассоциированными с CrossRef организациями, а также вступлением в Международную организацию издателей научной литературы (PILA).

Использование DOI помогает в направлении увеличения цитирования научных изданий и повышению рейтинга журналов. Система CrossRef, помимо регистрации DOI, предлагает ряд услуг издательствам, одной из таких услуг является Cytel-by linking (связанное цитирование). По договору с CrossRef, после размещения на сайте основных метаданных статьи, издательство размещает также списки литературы данной статьи. При использовании системы индексации DOI становится доступной информация о тех, кто и где процитировал данную статью. Таким образом, данная услуга способствует повышению рейтинга журнала/издательства, увеличению цитирования отечественных изданий.



Структурно, идентификатор DOI представляет собой алфавитно-цифровую строку, присвоенную цифровому объекту (книга, статья), и состоящую из трех компонентов: директория (<http://dx.doi.org>), префикс, суффикс, которые разделяются символом пунктуации «косая черта». В результате вступления в Международную организацию издателей научной литературы (PILA) и регистрации в CrossRef, издательству «МедЭксперт» был присвоен префикс **10.15574/**, основная часть индекса DOI, которая является уникальной и соответствует названию издателя. DOI директория может не указываться в печатной версии статьи.

В дальнейшей своей работе издатель присваивает суффикс каждой конкретной публикации или ее части. Формат суффикса определяет издатель, при этом можно использовать буквы латинского алфавита, цифры и определенные символы. Полный индекс DOI статьи издательства «МедЭксперт», например, в журнале «Перинатология и педиатрия» выглядит **DOI: 10.15574/PP.2014.58.34**.

Процесс индексации DOI издания происходит следующим образом. После того, как статья принята в печать и подготовлена рукопись со всеми метаданными статей (название, фамилии авторов, место работы, год, том, номер, страницы), создается веб-страница выпуска журнала, которая состоит (упрощенная форма) из содержания, резюме с метаданными и ссылками на литературные источники и ссылка на полный текст статьи. Далее издатель присваивает DOI каждой статье.

Связь с исходным документом при наличии идентификатора DOI осуществляется через службу распределения (HTTP-прокси-сервер DOI – <http://dx.doi.org/>), которая направляет запросы в зависимости от тех данных, которые содержатся в её базе данных, т.е. к реальному адресу URL, по которому доступен цитируемый документ. Роль издательства заключается в том, что метаданные исходной статьи (ISSN, название и аббревиатура журнала, исходные данные статьи: название на английском (и языке оригинала, если статья не на английском), фамилии и инициалы авторов, места работы авторов, том, номер, первую и последнюю страницу, дату публикации), URL статьи и индекс DOI направляются в CrossRef или ассоциированные агентства для регистрации. Эта триада будет хранить информацию как карточка в библиотечном каталоге.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активности изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и расширяет возможности быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для пользователей заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Многие известные наукометрические базы данных, как Scopus, Web of Science, Google Scholar и др. располагают техническими возможностями автоматического анализа активности издательств, их издательской продукции, количественной оценки деятельности различных научных организаций и отдельных исследователей. Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами этих наукометрических баз данных.

Таким образом, использование DOI позволит более широко представлять отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга отечественных научных журналов за рубежом, а также индексов цитирования ученых Украины.

*Заведующий научным отделением  
медико-информационных технологий  
в педиатрии, акушерстве и гинекологии  
ДУ «ИПАГ НАМН Украины  
Марушко Р.В.*

## **Сокровища современного мира XXI века или вечные ценности, которые не знают границ и не подвластны времени**

Окиньте мысленным взором свою жизнь. Попробуйте определить свои главные ценности в жизни... Что приходит Вам на ум? Счастье, любовь, патриотизм, дети, храбрость, семья, дом, здоровье, вдохновение, дружба, успех, карьера, радость – скажите Вы. Но этот список может продолжаться до бесконечности, ведь каждая ценность особенна и дорога для каждого человека по-своему, и далеко не все понимают их значимость в жизни. Значимость ценностей определяет сам человек своим к ним отношением. Переоценить вечные ценности невозможно, кроме этого, их ценность не меняется ни при каких обстоятельствах. Важно ценить и понимать общую, безличную значимость ценностей. Именно поэтому Украинским Рейтинговым Агентством был создан Проект «Вечные ценности», где мы пытаемся разобраться, что же является для украинцев та бесценная, истинная и неподвластная времени – вечная ценность.

Первым, пилотным этапом Проекта «Вечные ценности» было исследование о счастье. Мы узнали, в чем же, все таки, секрет счастья в наше нелегкое время, когда в нашей стране так много беспокойства и смятения, раздоров, ссор, непонимания.

Вторым этапом было исследование о любви. Любовь – это то, что всем знакомо: она исцеляет больных, делает несчастных счастливыми, наделяет человека удивительной способностью совершать чудеса и подвиги. Любовь не нужно искать далеко, она живет совсем рядом с нами, иногда яркая и неудержимая, а иногда светлая и тихая.

Третий этап «Вечных ценностей» стартовал с исследования о патриотизме: быть патриотом – не значит ненавидеть. Это значит любить. С гордостью о патриотизме или как украинцы понимают отчизнолюбие.

## Следите за нашими новостями, каждый этап уникальный

И напоследок. Не ждите, когда окончите институт или школу, когда родятся дети. Хватит ожидать, когда начнете работать, когда уйдете на пенсию, когда женитесь или разведетесь. Не ждите вечера пятницы, утра понедельника, покупки новой машины, квартиры или дома. Не ждите весны, лета, осени, зимы. Минуты счастья – драгоценны, минуты любви – бесценны. Работайте – не только ради денег, любите – не в ожидании расставаний. Всегда улыбайтесь – не обращая внимания на взоры. Самая ужасная ошибка, которую вы можете совершить – это всю жизнь гнаться за целями, не замечая, как мимо вас пробегает ваша жизнь, цените здесь и сейчас, ведь завтра может и не наступить... Берегите в себе человека – это самая важная ценность в современном мире.

Надеемся, что результаты наших исследований заставят кого-то задуматься и переосмыслить свою жизнь и свои поступки, кого-то, наоборот, убедят в правильности своих действий, а кому-то станут «рецептом», как достичь гармонии с собой и окружающим миром.

## Значение ценности переживается, СМЫСЛ – ОСОЗНАЕТСЯ.





## Вечные ценности: верность и преданность в современном мире

*Ум и храбрость — звук пустой,  
если преданность забыта.*

Вишакхадатта

Верность и преданность в нашем мире являются одними из самых весомых вечных ценностей, однако часто они совсем не ценятся людьми. Часто можно наблюдать, как верность не ценится в отношениях, как не ценят преданность животных своим хозяевам. И только после того, как нас предают, нам становится очень больно.

В наше время все реже встречаются преданные люди, преданные своим близким, преданные работе, преданные стране... К сожалению, часто в мире царит жестокость, и такие ценности, как верность и преданность, отходят на второй план. Чего стоят браки «по расчету», халатность на работе, от которой часто зависят жизни людей?

Сейчас уже сложно разобрать, что является верностью, а что — предательством. Супружеские пары все чаще расстаются от предательства или продолжают жить вместе, но уже с безразличием друг к другу. Страшнее всего то, что предательство и измены уже стали нормой в сознании многих людей. Все чаще можно услышать, как люди своим друзьям и подругам с удовольствием рассказывают о своих связях «на стороне», даже не осознавая всей плачевности ситуации. «Хва-

стаясь» о своих любовных подвигах, такие люди зачастую ждут каких-то возгласов поддержки и восхищений со стороны окружающих, словно это добавляет в их образы некую «крутизну» или талант оболгателя. Становится страшно, насколько затуманено сознание людей в данном контексте.

Если в супружеских отношениях еще можно разобраться, что есть верность и предательство, то, например, на работе это уже сложнее. С одной стороны, это всего лишь работа, и никаких обязательств перед работодателем, кроме прямых рабочих, подчиненный не должен нести. А с другой — когда работодатель вкладывает в нового подчиненного душу, пытается стать для него наставником, передать ценный опыт, способствовать развитию профессиональных качеств молодого специалиста, то появляется некий моральный «долг» перед руководителем. Часто молодые специалисты, набравшись опыта, уходят в другие компании, в которых им предлагают лучшие условия труда. Стоит ли считать это предательством? Кроме того, часто сотрудники недостаточно преданны своей работе, несмотря на то, что от этого зависят человеческие жизни: врачи иногда

проявляют халатность к пациентам, особенно малоимущим; строители нарушают технологию при строительстве объектов; водители общественного транспорта не соблюдают правила дорожного движения; сотрудники объектов повышенной опасности не соблюдают технику безопасности... Это все может привести к серьезным глобальным катастрофам. Разве это не предательство своего дела?

Похожую картину мы наблюдаем и в шоу-бизнесе, когда наши кумиры не разделяют наших мыслей, когда в стране идет война, а звезды эстрады поддерживают агрессора. В действительности у них свое мнение по этому поводу. Они объясняют, что это всего лишь шоу-бизнес, и он не связан с политикой, но ведь для многих украинцев они были или еще остаются кумирами, и их фанаты поневоле прислушиваются к мнению своих кумиров. Благо сейчас большинство артистов украинских и зарубежных здорово поддерживают страну и поднимают дух и волю патриотов, за что им ОГРОМНОЕ спасибо.

В вопросах преданности людям стоит брать примеры из животного мира. Вот уж где можно увидеть примеры верности до конца жизни! Посмотрите на жизнь лебедей — символа верности. Пара лебедей проводит всю жизнь вместе и рядом, воспитывая своих детей и создавая семью. В случае гибели

одного из пары, второй лебедь, от грусти по своей половинке, часто кончает жизнь самоубийством. Такую же верность демонстрируют и волки, хотя сложился стереотип, что они злые и беспощадные, волк выбирает себе самку, они заводят детей, строят семью и не разлучаются до тех пор, пока один из них не умирает. Не стоит также забывать о тех животных, которые ради людей готовы отдать свою жизнь. Вспомним известную историю о Хатико, когда собака всю свою жизнь прожила ради одного — быть преданной своему хозяину. Таких собак в нашем мире миллионы, да вот только людей не всегда они выбирают достойных, которые от них вскоре избавляются.

Хотелось бы верить, что люди способны также идти рядом всю жизнь и, несмотря ни на что, не предавать тех, кто решил пройти свой жизненный путь вместе с ними. Ведь хуже всего на свете — это остаться одному, без верных и преданных людей рядом. Помните, что предателей призируют даже те, кому они сослужили службу.

Будьте верны тому, кто верен Вам, и никогда не предавайте себя и своих ценностей!

*Дмитрий Бараш,*  
*Украинское Рейтинговое Агентство*



Міністерство охорони здоров'я України

## МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАКАЗ

Наказ МОЗ України №551 від 11.08.2014

Зареєстровано в Міністерстві  
юстиції України  
13 жовтня 2014 р.  
за № 1237/26014

# Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні

Відповідно до статті 27 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», статей 1 та 12 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» та Закону України «Про затвердження Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009–2015 роки», з метою забезпечення епідемічного благополуччя населення України та попередження інфекцій, керованих засобами специфічної профілактики, НАКАЗУЮ:

1. Внести зміни до підпунктів 1.1–1.3 пункту 1 наказу МОЗ України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897, виклавши їх у такій редакції:

- 1) Календар профілактичних щеплень в Україні, що додається;
- 2) Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень, що додається;
- 3) Перелік медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень, що додається.».

2. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій забезпечити неухильне проведення на підпорядкованих адміністративних територіях профілактичних щеплень відповідно до затверджених цим наказом актів та належний їх облік у закладах охорони здоров'я.

3. Департаменту медичної допомоги (А. Терещенко) забезпечити подання цього наказу в установленому порядку на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.

4. Цей наказ набирає чинності з 01 січня 2015 року.

5. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра – керівника апарату В. Лазоринця.

Міністр

О. Мусій

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
16.09.2011 № 595

(у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 11.08.2014 № 551)  
Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 13 жовтня 2014 р. за № 1237/26014

## КАЛЕНДАР профілактичних щеплень в Україні I. Загальні положення

1. Календар профілактичних щеплень в Україні (далі – Календар) – нормативно-правовий акт центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, яким встановлюються перелік обов'язкових профілактичних щеплень та оптимальні строки їх проведення.

Цей Календар включає обов'язкові профілактичні щеплення з метою запобігання захворюванням на дифтерію, кашлюк, кір, поліомієліт, правець, туберкульоз.

Інші обов'язкові щеплення встановлюються відповідно до цього Календаря для груп населення: за віком; щеплення дітей з порушенням цього Календаря; щеплення ВІЛ-інфікованих осіб; за станом здоров'я; щеплення дітей після алло/ауто-ТСКГ (трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин); щеплення на ендемічних і ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями.

2. Обов'язковим профілактичним щепленням для запобігання поширенню інших інфекційних захворювань підлягають окремі категорії працівників у зв'язку з особливостями виробництва або виконуваної ними роботи.

3. У разі загрози виникнення особливо небезпечної інфекційної хвороби або масового поширення небезпечної інфекційної хвороби на відповідних територіях та об'єктах можуть проводитися обов'язкові профілактичні щеплення проти цієї інфекційної хвороби.

4. З метою специфічної профілактики інфекційних хвороб особи, які бажають зробити щеплення, щодо яких існують зареєстровані в Україні медичні імунобіологічні препарати, можуть зробити такі щеплення за направленням лікаря.

5. У цьому Календарі основні терміни вживаються в таких значеннях:

- вакцинація (щеплення, імунізація) – створення штучного імунітету в людини до певних інфекційних хвороб шляхом введення вакцини, анатоксину чи імуноглобуліну;
- медичні імунобіологічні препарати – вакцини, анатоксини, імуноглобуліни, сироватки, бактеріофаги, інші лікарські засоби, що застосовуються в медичній практиці з метою специфічної профілактики інфекційних хвороб;
- первинний вакцинальний комплекс – курс профілактичних щеплень, необхідний для створення базового імунітету проти певних інфекційних хвороб;
- ревакцинація – повторне введення вакцини чи анатоксину з метою підтримання штучного імунітету в людини до певних інфекційних хвороб.

6. За наявності зареєстрованих комбінованих вакцин, до складу яких входять антигени, для профілактики інфекцій, визначених цим Календарем, вакцинація проводиться комбінованими вакцинами.

## II. Порядок проведення щеплень

### 1. Щеплення за віком

Вік	Щеплення проти				
1 день		Гепатиту В <sup>-2</sup>			
3-5 днів	Туберкульозу <sup>-1</sup>				
1 місяць		Гепатиту В <sup>-2</sup>			
2 місяці			Дифтерії, кашлюку, правця <sup>-3</sup>	Поліомієліту <sup>-4</sup>	Гемофільної інфекції <sup>-5</sup>
4 місяці			Дифтерії, кашлюку, правця <sup>-3</sup>	Поліомієліту <sup>-4</sup>	Гемофільної інфекції <sup>-5</sup>
6 місяців		Гепатиту В <sup>-2</sup>	Дифтерії, кашлюку, правця <sup>-3</sup>	Поліомієліту <sup>-4</sup>	
12 місяців					Гемофільної інфекції <sup>-5</sup> Кору, краснухи, паротиту <sup>-6</sup>
18 місяців			Дифтерії, кашлюку, правця <sup>-3</sup>	Поліомієліту <sup>-4</sup>	
6 років			Дифтерії, правця <sup>-3</sup>	Поліомієліту <sup>-4</sup>	Кору, краснухи, паротиту <sup>-6</sup>
7 років	Туберкульозу <sup>-1</sup>				
14 років				Поліомієліту <sup>-4</sup>	
16 років			Дифтерії, правця <sup>-3</sup>		
26 років			Дифтерії, правця <sup>-3</sup> (надалі - кожні 10 років)		

<sup>1</sup> Щеплення для профілактики туберкульозу підлягають усі новонароджені діти, що не мають до цього протипоказань. Вакцинація проводиться на 3–5-ту добу життя дитини (не раніше 48-ї години після народження) вакциною для профілактики туберкульозу (далі – БЦЖ). Недоношених дітей щеплюють після досягнення дитиною маси тіла  $\geq 2500$  г. Щеплення для профілактики туберкульозу не проводять в один день з іншими щепленнями. Діти, які не були щеплені в пологовому стаціонарі, підлягають обов'язковій вакцинації в закладах охорони здоров'я.

Дітям, яким не виповнилося два місяці, щеплення проти туберкульозу проводяться без попередньої проби Манту. Після двомісячного віку перед виконанням щеплення дитині слід провести пробу Манту. Щеплення проводяться при негативному результаті проби.

Діти, щеплені БЦЖ, у яких не сформувався рубчик, проте є достовірне підтвердження проведення щеплення, не підлягають повторній вакцинації.

Ревакцинації проти туберкульозу підлягають діти віком 7 років, не інфіковані мікобактеріями туберкульозу (МБТ) та з негативним результатом проби Манту. Ревакцинація проводиться вакциною БЦЖ.

<sup>2</sup> Вакцинації для профілактики гепатиту В підлягають усі новонароджені. Для вакцинації дітей використовується вакцина за схемою: 0 (перша доба) – 1–6 місяців життя дитини.

Якщо мати новонародженого HBsAg «-» (негативна), що документально підтверджено, вакцинацію дитини можливо розпочати протягом перших місяців життя або одночасно зі щепленням проти кашлюку, дифтерії, правця, поліомієліту. У разі поєднання імунізації зі щепленням проти кашлюку, дифтерії, правця, поліомієліту рекомендуються схеми: 2–4–6–18 місяців життя або 2–4–9 місяців життя.

Новонародженим з масою тіла < 2000 г, що народилися від HBsAg «-» (негативних) матерів, вакцинація проводиться при досягненні дитиною ваги 2000 г або при досягненні віку 1 місяць.

Якщо новонароджена дитина у тяжкому стані, то її імунізацію слід проводити після покращення стану перед випискою дитини з лікарні.

Якщо мати новонародженого HBsAg «+» (позитивна), дитині роблять щеплення за схемою: 0 (перша доба)–1–6 місяців життя дитини. Перша доза вакцини вводиться в перші 12 годин життя дитини незалежно від маси тіла. Разом з вакцинацією, але не пізніше 1-го тижня життя, в іншу ділянку тіла рекомендовано вводити специфічний імуноглобулін проти гепатиту В з розрахунку 40 МО/кг маси тіла та не менше 100 МО. Якщо маса новонародженої дитини < 2000 г, то вакцинація проводиться обов'язково, але введена доза вакцини не зараховується як доза первинної імунізації; після досягнення дитиною віку 1 місяць вакцинація має бути проведена серією із трьох введень вакцин 0–1–6 (0 – дата першого введення вакцини, мінімальний інтервал між першим та другим щепленнями – 1 місяць, між другим та третім щепленнями – 5 місяців).

Якщо в матері новонародженої дитини невизначений HBsAg статус, щеплення дитини проводяться обов'язково в перші 12 годин життя з одночасним дослідженням статусу матері за HBsAg. У разі отримання позитивного результату в матері профілактика гепатиту В проводиться, як у випадку щеплення дитини, народженої від HBsAg «+» (позитивної) матері.

Не слід повторно розпочинати серію вакцинації, якщо була пропущена доза вакцини, незалежно від того, скільки часу минуло. Необхідно ввести дози вакцини, яких не вистачає, за графіком з дотриманням мінімальних інтервалів (абзац 3 глави 2 цього розділу).

<sup>3</sup> Щеплення для профілактики дифтерії, правця та кашлюку проводяться за віком: у 2 місяці (перше щеплення), у 4 місяці (друге щеплення), у 6 місяців (третє щеплення) та у 18 місяців (четверте щеплення).

Для вакцинації дітей проти кашлюку на першому році життя можуть використовуватися вакцини як з ацелюлярним (далі – АаКДП), так і з цільноклітинним (далі – АКДП) кашлюковим компонентом.

Перенесений кашлюк в анамнезі не є протипоказанням до вакцинації проти цієї хвороби.

Щеплення проти кашлюку проводиться дітям до 6 років 11 місяців 29 днів.

Ревакцинацію проти дифтерії та правця у 6 років проводять анатоксинним дифтерійно-правцевим (далі – АДП), наступну у 16 років – анатоксинним дифтерійно-правцевим зі зменшеним вмістом антигену (далі – АДП-М).

Першу планову ревакцинацію дорослих за віком та епідеміологічними, які раніше були щеплені, проводять АДП-М у віці 26 років з подальшою плановою ревакцинацією АДП-М з мінімальним інтервалом 10 років від попереднього щеплення АДП-М.

Особливості вакцинації дітей проти кашлюку, дифтерії та правця, що не отримали щеплення за віком, наведено в главі 2 цього розділу.

Екстрена профілактика правця не впливає на проведення планової імунізації.

<sup>4</sup> Вакцинація дітей для профілактики поліомієліту проводиться за віком 2 місяці, 4 місяці, 6 місяців, 18 місяців, 6 років та 14 років.

Інактивована вакцина для профілактики поліомієліту (далі – ІПВ) застосовується для перших двох щеплень, а при протипоказаннях до введення оральної поліомієлітної вакцини (далі – ОПВ) – для всіх наступних щеплень за цим Календарем.

Вакцина ОПВ застосовується для 3–6-го щеплень (щеплення за віком – 6 місяців, 18 місяців, 6 років та 14 років) за відсутності протипоказань до ОПВ.

Вакцина ІПВ може бути застосована для 3–6-го щеплень як окремо, так і в складі комбінованих вакцин.

Дітям, які перебувають у сімейному оточенні, дитячих закладах закритого типу з ВІЛ-інфікованими або з особами, яким протипоказано введення ОПВ, щеплення проводиться виключно ІПВ-вакциною.

Особливості вакцинації дітей проти поліомієліту, що не отримали щеплення за віком, наведено в главі 2 цього розділу.

<sup>5</sup> Вакцинація дітей для профілактики інфекції, спричиненої паличкою *Haemophilus influenzae* типу b (далі – НіВ-інфекція), може проводитись моновакцинами та комбінованими вакцинами, що містять НіВ-компонент. Щеплення для профілактики НіВ-інфекції слід проводити за схемою 2–4–12 місяців. Вакцинація проводиться дітям до 4 років 11 місяців 29 днів. У старшому віці вакцинація проти НіВ-інфекції проводиться лише особам з групи ризику відповідно до глави 4 цього розділу.

Особливості вакцинації для профілактики НіВ-інфекції у дітей, що не отримали щеплення за віком, наведено в главі 2 цього розділу.

<sup>6</sup> Вакцинація дітей для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи проводиться у віці 12 місяців. Друге щеплення – у віці 6 років.

Перенесене захворювання на кір, епідемічний паротит чи краснуху не є протипоказанням до щеплення.

Особливості вакцинації дітей проти вказаних інфекцій з порушенням цього Календаря наведено в главі 2 цього розділу. Особливості вакцинації осіб, старших 18 років, що не отримали щеплення за віком, наведено в розділах III та IV цього Календаря.

## 2. Щеплення дітей з порушенням Календаря

При вирішенні питання про щеплення дітей з порушенням цього Календаря необхідно проводити вакцинацію з дотриманням мінімальних інтервалів.

Не слід розпочинати серію вакцинації спочатку, якщо була пропущена доза, незалежно від того, скільки часу минуло. Необхідно ввести дози, яких не вистачає, за графіком з дотриманням мінімальних інтервалів.

Мінімальний інтервал – інтервал, який допускається до введення вакцини/анатоксину проти однієї і тієї самої інфекції особам з порушенням цього Календаря. Введення чергової дози вакцини/анатоксину з меншим, ніж мінімальний, інтервалом не зараховується. При виборі схеми вакцинації необхідно керуватися інструкцією виробника про застосування вакцини/анатоксину.

### Для дітей віком від 2 місяців до 6 років 11 місяців 29 днів

Вакцини, анатоксини	Мінімальний інтервал між дозами		
	1-2-а дози	2-3-я дози	3-4-а дози
АКДП- <sup>1</sup> , АаКДП- <sup>1</sup>	1 місяць	1 місяць	6 місяців
АДП	1 місяць	9 місяців	
Проти поліомієліту- <sup>2</sup>	1 місяць	1 місяць	6 місяців
Проти гепатиту В- <sup>3</sup>	1 місяць	1 місяць	
Проти кору, паротиту, краснухи- <sup>4</sup>	1 місяць		
НіВ-вакцина- <sup>5</sup>	1 місяць, 2-а доза не вводиться, якщо 1-у дозу введено у віці від 12 місяців до 4 років 11 місяців 29 днів	6 місяців, 3-я доза не вводиться, якщо 2-у дозу введено у віці від 12 місяців до 4 років 11 місяців 29 днів	

### Для дітей віком від 7 до 17 років 11 місяців 29 днів

Вакцини, анатоксини	Мінімальний інтервал між дозами		
	1-2-а дози	2-3-я дози	3-4-а дози
АДП-М- <sup>6</sup>	1 місяць	6 місяців	
Проти кору, паротиту, краснухи	1 місяць		
Проти гепатиту В- <sup>3</sup>	1 місяць	1 місяць	
Проти поліомієліту- <sup>2</sup>	1 місяць	1 місяць	6 місяців

<sup>1</sup> Вакцина АаКДП та АКДП використовується для щеплення дітей до 6 років 11 місяців 29 днів.

Щеплення дітей до 7 років з порушенням цього Календаря призначаються лікарем з такого розрахунку, щоб дитина встигла одержати чотириразове щеплення проти кашлюку до 6 років 11 місяців 29 днів. У разі неможливості отримати 4 дози вакцини проти кашлюку дитиною до 6 років 11 місяців 29 днів вводять стільки доз, скільки дитина встигне отримати до виповнення їй зазначеного віку.

<sup>2</sup> Якщо остання доза вакцинального комплексу (перша ревакцинація) проти поліомієліту збігається з віком проведення ревакцинації в 6 років або 14 років, перша ревакцинація зараховується як ревакцинація за віком у 6 років або в 14 років.

Щеплення дітей з порушенням цього Календаря призначаються лікарем з такого розрахунку, щоб дитина встигла одержати чотириразове щеплення проти поліомієліту до 17 років 11 місяців 29 днів. У разі неможливості отримати 4 дози вакцини проти поліомієліту дитиною до 17 років 11 місяців 29 днів вводять стільки доз, скільки дитина встигне отримати до виповнення їй зазначеного віку.

Для проведення першого та другого щеплення незалежно від віку використовується інактивована вакцина проти поліомієліту.

Особам, старшим 18 років, вакцинація проводиться за епідемічними показаннями.

<sup>3</sup> Якщо дитина не отримала першу дозу вакцини проти гепатиту В у пологовому стаціонарі або родопомічному закладі, вакцинація проводиться в амбулаторних закладах охорони здоров'я в будь-якому віці (лише для дітей, народжених починаючи з 2002 року).

Якщо вакцинація розпочинається пізніше 2-х місяців життя дитини з використанням комбінованих вакцин, до складу яких входить вакцина проти гепатиту В, щеплення плануються з урахуванням мінімального інтервалу між дозами. Вакцинація проти гепатиту В вважається завершеною при отриманні особою щонайменше трьох щеплень.

Діти, які не були раніше щеплені проти гепатиту В, повинні отримати повний вакцинальний комплекс до 12-річного віку.

<sup>4</sup> Дітям, що не були вакциновані проти кору, паротиту чи краснухи за віком у 12 місяців та в 6 років, щеплення починають робити у будь-якому віці до 17 років 11 місяців 29 днів. Дитина має отримати дві дози з дотриманням між ними мінімального інтервалу введення.

<sup>5</sup> Вакцинація проти НіВ-інфекції проводиться дітям до 4 років 11 місяців 29 днів. У старшому віці вакцинація проти НіВ-інфекції проводиться лише особам з групи ризику відповідно до положень глави 4 цього розділу.

<sup>6</sup> Дітям, старшим 7 років, та дорослим, які раніше не були щеплені або не мають даних щодо вакцинації, проводять щеплення АДП-М триразово. Ревакцинація дітей віком 15–18 років, які отримують щеплення поза цим Календарем, здійснюється з мінімальним інтервалом у 3 роки після останнього щеплення для профілактики дифтерії та правця.



При проведенні щеплень із застосуванням окремих вакцин або анатоксинів для профілактики різних інфекційних хвороб необхідно дотримуватися таких особливостей їх введення:

Поєднання препаратів для щеплення	Можливе поєднання
≥2 інактивованих вакцин та/або анатоксинів	Вакцини та/або анатоксини можуть бути введені одночасно в різні ділянки тіла або з будь-яким інтервалом між введенням доз відповідно до інструкції про застосування
Живі вакцини + інактивовані вакцини або анатоксини	Вакцини можуть бути введені одночасно в різні ділянки тіла або з інтервалом не менше 1 місяця
≥2 живих вакцин для парентерального введення (крім БЦЖ)	Щеплення вакциною БЦЖ не роблять в один день з іншими вакцинами.
Комбінація вакцини БЦЖ з іншими вакцинами	Інші профілактичні щеплення можуть бути зроблені з інтервалом не менше 1 місяця до або після щеплення вакциною БЦЖ (крім вакцинації проти гепатиту В)

За потреби лікар має право ввести всі вакцини/анатоксини, що показані за цим Календарем (крім БЦЖ), за одне відвідування особою закладу охорони здоров'я. Ін'єкції можна робити в різні ділянки тіла за умови, що це не суперечить інструкції про застосування конкретної вакцини/анатоксину. В іншому випадку лікар планує такі щеплення з урахуванням мінімальних інтервалів між введенням вакцин/анатоксинів.

### 3. Щеплення ВІЛ-інфікованих осіб

Визначення ситуації	Вакцини	Проведення щеплень
Дитина, народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю (Z20.6; R75), - ВІЛ-статус дитини не визначено	ОПВ- <sup>1</sup> , БЦЖ, кір, епідпаротит, краснуха	Не проводиться до уточнення ВІЛ-статусу
	Інактивовані вакцини, анатоксини	За цим Календарем
Безсимптомне носійство ВІЛ (Z21) або клінічні стадії I та II- <sup>2</sup> за відсутності імуносупресії або з легкою імуносупресією- <sup>3</sup>	ОПВ- <sup>1</sup> , БЦЖ	Не проводиться
	Інші вакцини, анатоксини	За цим Календарем
Клінічні стадії- <sup>2</sup> III та IV із середньоважкою та важкою імуносупресією- <sup>3</sup>	Вакцинація не проводиться- <sup>4</sup>	

<sup>1</sup> Вакцинація ОПВ замінюється на ИПВ протягом періоду щеплення за цим Календарем. ОПВ не призначається членам сім'ї ВІЛ-інфікованого та особам, що доглядають за ним.

<sup>2</sup> Клінічна класифікація ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2005 рік).

<sup>3</sup> Імунологічні категорії ВІЛ-інфекції у дітей.

<sup>4</sup> Дітей з клінічними стадіями III та IV, у яких під впливом АРТ рівень CD4-лімфоцитів відновився, вакцинують, як дітей з клінічними стадіями I, II.

Імунний статус (визначення CD4 + лімфоцитів)	Вік		
	до 12 місяців	13-59 місяців	5 років або старше
Немає істотної імуносупресії	≥35%	≥25%	≥500/мм <sup>-3</sup>
Легка імуносупресія	25-34%	20-24%	350-499/мм <sup>-3</sup>
Середньоважка імуносупресія	20-24%	15-19%	200-349/мм <sup>-3</sup>
Важка імуносупресія	<20%	<15%	<200/мм <sup>-3</sup>

Щеплення проводяться в амбулаторно-поліклінічних або лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я.

Пасивна імунізація осіб з ВІЛ/СНІДом препаратами імуноглобулінів проводиться за епідемічними показаннями обов'язково незалежно від попередньо проведеної активної імунізації.

Особі з ВІЛ-інфекцією підлягають обов'язковому додатковому щепленню, що передбачено в главі 4 цього розділу.

#### 4. Щеплення за станом здоров'я

Щеплення за станом здоров'я пацієнтів з високим ризиком виникнення та тяжким перебігом інфекцій, вакцинації для профілактики яких не передбачені в главі 1 цього розділу, є обов'язковими в медичному супроводі таких осіб.

#### Схема щеплення осіб за станом здоров'я

Щеплення проти	Схема щеплення, вакцини/анатоксини	Перелік захворювань, які мають високий ризик виникнення ускладнень та тяжкий перебіг інфекцій	Примітка
Грипу	Щороку. Дозволена для щеплення дітям з 6-місячного віку	ВІЛ-інфекція	Відповідно до глави 3 цього розділу
		Цукровий діабет	
		Первинні імунodefіцити (сективний дефіцит IgA, дефіцит субкласів IgG, транзитрна гіпогаммаглобулінемія, дефіцити системи фагоцитозу, дефіцити системи комплементу)	
		Хронічні захворювання печінки (у тому числі фіброз та цироз печінки)	
		Бронхіальна астма	
		Ураження нирок (хронічна ниркова недостатність або нефротичний синдром)	
		Хронічні захворювання легень (уроджені аномалії, набуті хвороби, муковісцидоз)	
		Хронічні ураження серцево-судинної системи (уроджені та набуті вади серця, кардіоміопатія)	
		Функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібно-клітинна анемія)	
		Трансплантація кісткового мозку	Відповідно до глави 5 цього розділу

Щеплення проти	Схема щеплення, вакцини/анатоксини	Перелік захворювань, які мають високий ризик виникнення ускладнень та тяжкий перебіг інфекцій	Примітка
		Пацієнти, що тривало отримують ацетилсаліцилову кислоту; лімфома; множинна мієлома; лейкемія	Щеплення проводяться не раніше ніж через 4 тижні після припинення імуносупресивної терапії (хіміотерапії) та при збільшенні гранулоцитів і лімфоцитів у периферійній крові >1000 клітин/мкл (>1,0x10 <sup>9</sup> /л)
Пневмококової інфекції	Щеплення кон'югованою вакциною або некон'югованою полісахаридною вакциною проводяться відповідно до інструкції про використання вакцин	ВІЛ-інфекція	Відповідно до глави 3 цього розділу
		Ураження нирок (хронічна ниркова недостатність або нефротичний синдром) Первинні імунодефіцит дефіцит системи комплементу (ранніх білків - C1, C2, C3, C4), селективний дефіцит IgA	
		Бронхіальна астма	Щеплення проводяться при контрольованому перебігу захворювання
		Функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібно-клітинна анемія)	Щеплення проводяться за 2 тижні до планової спленектомії. Інакше - якомога швидше після спленектомії
		Хронічні захворювання печінки (у тому числі фіброз та цироз печінки)	
		Назальна лікворея	
		Цукровий діабет типу 1	
		Хронічні захворювання легень (уроджені аномалії, набуті хвороби, муковісцидоз) та бронхоектатична хвороба	
		Туберкульоз (інфіковані мікобактерією туберкульозу)	
		Хронічні ураження серцево-судинної системи (уроджені та набуті вади серця, клапанів, кардіоміопатії)	
		Лімфома; множинна мієлома; лейкемія; хвороба Ходжкіна	Щеплення проводяться за 2 тижні до початку імуносупресивної терапії. Інакше - через 3 місяці після припинення імуносупресивної терапії
		Імуносупресивна гормональна терапія (відповідно до Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11 серпня 2014 року №551))	Щеплення проводяться за 2 тижні до початку імуносупресивної терапії або після її припинення
		Трансплантація кісткового мозку	Відповідно до глави 5 цього розділу
		Трансплантація органів	Відповідно до глави 5 цього розділу
НіВ-інфекції	Щеплення проводяться невакцинованим раніше	Первинні імунодефіцит - дефіцит системи комплементу (ранніх білків - C1, C2, C3, C4), селективний дефіцит IgA	
		Хронічні захворювання легень (уроджені аномалії, набуті хвороби, муковісцидоз) та бронхоектатична хвороба	
		Лімфома; множинна мієлома; лейкемія	
		Хвороба Ходжкіна	Щеплення проводяться за 2 тижні до початку імуносупресивної терапії. Інакше - через 3 місяці після припинення імуносупресивної терапії
		Трансплантація кісткового мозку	Відповідно до глави 5 цього розділу
		Трансплантація органів	Відповідно до глави 5 цього розділу
Менінгококової інфекції	Щеплення проводяться полісахаридною вакциною особам, старшим 24 місяців життя, одноразово. Щеплення кон'югованою вакциною проводяться дітям віком до 2 років	Функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібно-клітинна анемія)	
		Комплемент C1, C2, C3, C4, C5-C9, пропердин, фактор В	

Щеплення проти	Схема щеплення, вакцини/анатоксини	Перелік захворювань, які мають високий ризик виникнення ускладнень та тяжкий перебіг інфекцій	Примітка
Гепатиту В	Щеплення проводяться невакцинованим раніше	Хронічні ураження печінки (інфекційного та неінфекційного генезу)	Відповідно до глави 5 цього розділу
		Трансплантація органів та тканин Діти, що перебувають на гемодіалізі Особи, що отримують багаторазові довготривалі переливання донорської крові або її препаратів	
		Особи, що потребують планових оперативних втручань	
Гепатиту А	Щеплення проводяться особам, старшим 12 місяців, дворазово з інтервалом у 6 місяців зареєстрованими в Україні вакцинами	Хронічні ураження печінки (інфекційного та неінфекційного генезу)	Оптимально провести щеплення до трансплантації або через 6 місяців після трансплантації
		Трансплантація печінки	

5. Рекомендації щодо вакцинації пацієнтів після алло/ауто-ТСКГ (трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин)

Рекомендовано	Рекомендована форма вакцини	Рекомендації для пацієнтів після ТС	Ступінь доказової рекомендації	Кількість доз	Час після алло-ТС (місяців)
<b>Бактеріальні вакцини</b>					
Пневмококова	Кон'югована; кон'югована полісахаридна	Так	В I	3	3-6
		Так		2	12 і 24
Ніб	Кон'югована	Так	В II	3	6-12
Правець; дифтерія; кашлюк- <sup>1</sup>	Анатоксин; анатоксин ацелюлярний	Так	В II	3	6-12
		Так	В II	3	6-12
		Так	С III	3	6-12
Менінгококова	Кон'югована	Індивідуально	В II	1	6-12
<b>Вірусні вакцини</b>					
Грип (щороку)	Інактивована	Так	А II	1	4-6
Поліомієліт	Інактивована	Так	В II	3	6-12
Гепатит В	Рекомбінантна	Так	В II	3	6-12
Кір- <sup>4</sup> ; краснуха- <sup>2</sup> ; паротит- <sup>2</sup>	Комбінована; КПК	Так	В II	1	24- <sup>3</sup>
		Так	В III	1	24- <sup>3</sup>
		Так	С III	1	24- <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Використовується комбінована вакцина: кашлюк + дифтерія + правець, можливо в комбінації: + гепатит В + поліомієліт.

<sup>2</sup> Використовується комбінована вакцина: кір + паротит + краснуха.

<sup>3</sup> Не можна пацієнтам з хронічним РТПХ (реакція трансплантації проти хазяїна), які отримують імуносупресивні препарати. Вакцинація може бути призначена після закінчення супресивного лікування відповідно до рекомендацій дитячого гематолога, спеціаліста з ТСКГ.

### III. Рекомендовані щеплення

Щеплення для профілактики	Групи, що підлягають щепленню
Вітряної віспи	Здорові діти, які досягли 12-місячного віку і не хворіли на вітряну віспу; діти при вступі до дитячого дошкільного закладу та школи, які раніше не хворіли на вітряну віспу; працівники охорони здоров'я та освіти, які мають високий ризик інфікування і не хворіли на вітряну віспу
Гепатиту А	Персонал установ громадського харчування та підприємств харчової промисловості, який бере участь у приготуванні (виробництві), транспортуванні та реалізації продуктів харчування; військовослужбовці, співробітники МВС України, пожежники, персонал служб спеціального призначення (оперативні служби); персонал з обслуговування водоочисних споруд, водопровідних мереж, з обслуговування каналізаційних систем та каналізаційних очисних споруд; особи, які беруть участь у миротворчих заходах, наданні гуманітарної допомоги тощо; особи, які вживають наркотичні речовини внутрішньовенно, ВІЛ-інфіковані; особи, що проживають в ендемічних регіонах щодо гепатиту А; особи, які подорожують до регіонів з високою ендемічністю щодо гепатиту А; особи, які спілкувалися з хворим на гепатит А в осередках інфекції
Гепатиту В	Медичні працівники; військовослужбовці, співробітники МВС України, пожежники, персонал служб соціального призначення (оперативні служби); персонал та пацієнти закритих закладів (психіатричних установ тощо); персонал та особи, що перебувають у закладах виконання покарань; персонал сфери послуг, що за специфікою своєї професійної діяльності може мати контакт з біологічними рідинами людини (перукарі, персонал салонів краси, масажисти тощо), а також особи, які навчаються за цими спеціальностями; спортсмени; особи, які вживають наркотичні речовини внутрішньовенно, ВІЛ-інфіковані, особи з венеричними захворюваннями; особи, які часто змінюють сексуальних партнерів; жінки, котрі надають сексуальні послуги; чоловіки, котрі мають статеві стосунки з чоловіками; молоді люди віком 20-40 років, у першу чергу жінки; хворі на хронічні та онкологічні захворювання з хронічною печінковою недостатністю; особи, які подорожують до регіонів з високою ендемічністю щодо гепатиту В
Грипу	Військовослужбовці, будівельники, працівники Державної автомобільної інспекції Міністерства внутрішніх справ України, медичні працівники тощо; особи, які доглядають хворих на грип удома; діти із 6-місячного віку; особи похилого віку після 60 років; трудові колективи підприємств, установ, організацій; жінки, які планують вагітність, під час епідемії грипу; вагітні

Щеплення для профілактики	Групи, що підлягають щепленню
Кашлюку	Ревакцинація раніше вакцинованих дітей та дорослих для профілактики кашлюку
Краснухи	Дорослі для профілактики краснухи, ВІЛ-інфіковані (відповідно до глави 3 розділу II цього Календаря)
Епідемічного паротиту	Дорослі для профілактики епідемічного паротиту, ВІЛ-інфіковані (відповідно до глави 3 розділу II цього Календаря)
Кору	Дорослі для профілактики кору, ВІЛ-інфіковані (відповідно до глави 3 розділу II цього Календаря)
Пневмококової інфекції	Діти та дорослі для профілактики пневмококової інфекції; діти із закритих колективів; особи похилого віку, особливо які мешкають в інтернатах
Менінгококової інфекції	Діти та дорослі для профілактики менінгококової інфекції
Папіломавірусної інфекції	Для запобігання виникненню цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 2-3-го ступенів та раку шийки матки, піхви, вульви, генітальних кондилом (у чоловіків та жінок) та інших захворювань, що спричиняються вірусом папіломи людини
Ротавірусної інфекції	Для профілактики гастроентеритів, що спричинені ротавірусом
Захворювання, для імунопрофілактики яких існує вакцина, зареєстрована в Україні	Особи, які бажають зробити щеплення в лікувально-профілактичних закладах за направленням лікаря

Вакцинацію проводять зареєстрованими в Україні вакцинами/анатоксинами відповідно до інструкції із застосування.

**IV. Щеплення, які проводяться на ендемічних і ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями**

1. Ендемічна територія – територія, у межах якої протягом тривалого часу реєструються непоодинокі випадки захворювання населення певною інфекційною хворобою.

2. Ензоотична територія – територія, у межах якої протягом тривалого часу реєструються непоодинокі випадки захворювання населення певною інфекційною хворобою, переносником якої є тварина.

3. Епідемічні показання – показання до проведення активної імунопрофілактики, що не передбачена вакцинацією за віком, у разі виникнення несприятливої епідемічної ситуації або загрози її виникнення, а також при можливому ризику інфікування у випадку контакту особи з джерелом інфекції.

Щеплення для профілактики	Терміни початку вакцинації	Терміни ревакцинації	Примітки
Туляремії <sup>1</sup>	Починаючи з 7 років	Через кожні 5 років	Планову імунопрофілактику проводять окремим професійним групам і особам, які мешкають на ендемічних та ензоотичних територіях
Бруцельозу <sup>2</sup>	Починаючи з 18 років	Через 1 рік	
Гарячки Ку	Починаючи з 14 років	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Кліщового енцефаліту	Починаючи з 4 років	Щороку протягом 3 років	Імунопрофілактику проводять за епідемічними показаннями
Чуми <sup>3</sup>	Починаючи з 2 років	Згідно з інструкцією про застосування вакцини	Імунопрофілактику проводять за епідемічними показаннями
Черевного тифу <sup>4</sup>	Починаючи з 7 років	Через 2 роки	Імунізація проводиться у разі визначення території неблагополучною за 2-3 місяці до епідемічного за рішенням головного державного санітарного лікаря відповідної території
Грипу <sup>5</sup>	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Жовтої лихоманки	Починаючи з 9 місяців. Згідно з інструкцією із застосування вакцини	Не проводиться	Імунізація проводиться за 10 днів до виїзду особам, які виїжджають у країни, ендемічні з цієї інфекції
Сказуб	При зверненні по медичну допомогу з приводу укусів, подряпин, ослизнення хворими або підозрілими щодо захворювання на сказ тваринами	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	Планову імунопрофілактику проводять особам з групи ризику захворювання на сказ. Проводиться курс щеплень вакциною і антирабічним імуноглобуліном
Дифтерії <sup>7</sup>	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Правця	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Гепатиту А <sup>8</sup>	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Поліомієліту <sup>9</sup>	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Кору <sup>10</sup>	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Епідемічного паротиту <sup>10</sup>	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Краснухи <sup>10</sup>	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Менінгококової інфекції <sup>11</sup>	За епідемічними показаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	

Щеплення для профілактики	Терміни початку вакцинації	Терміни ревакцинації	Примітки
Гепатиту В- <sup>12</sup>	За епідепоказаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Сибірської виразки <sup>3</sup>	За епідепоказаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Вітряної віспи	За епідепоказаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	
Кашлюку	За епідепоказаннями	Згідно з інструкцією із застосування вакцини	

<sup>1</sup> Для профілактики туляремії щепленню підлягають: персонал пунктів, підприємств із заготівлі шкур промислових тварин, їх первинної обробки; працівники овоче-, зерносовищ, цукрових заводів, елеваторів; мисливці, лісники, меліоратори; медичний персонал відділів і лабораторій особливо небезпечних інфекцій, протичумних установ, які працюють з живими культурами туляремії або зараженим матеріалом; працівники млинів, комбикормових заводів, льонозаводів, підприємств з переробки сільськогосподарської продукції та сировини тваринного походження, працівники, які працюють з фуражем, пастухи, рільники, меліоратори, геологи, будівельники, які працюють у природних осередках туляремії.

<sup>2</sup> Для профілактики бруцельозу щепленню підлягають: працівники тваринницьких господарств, неблагополучних щодо бруцельозу, незалежно від форми власності; працівники м'ясокомбінатів, забійних пунктів та інших підприємств з переробки сировини й продуктів тваринництва, до яких надходять сільськогосподарські тварини або сировина тваринного походження з господарств, неблагополучних щодо бруцельозу; спеціалісти ветеринарної медицини, які працюють з живими культурами бруцел або зараженим матеріалом, а також обслуговують господарства, неблагополучні щодо бруцельозу; інші категорії населення у разі стійкого неблагополуччя територій згідно з рішенням територіальних закладів державної санітарно-епідеміологічної служби, надзвичайних протиепідемічних та протиепізоотичних комісій.

<sup>3</sup> Для профілактики чуми та сибірської виразки щепленню підлягають: працівники лабораторій відділів особливо небезпечних інфекцій лабораторних центрів та працівники лабораторій ветеринарної медицини, які працюють з живими культурами чуми/сибірської виразки або зараженим матеріалом.

<sup>4</sup> Для профілактики черевного тифу щепленню підлягають: працівники водогінних та каналізаційних мереж, станцій очистки.

<sup>5</sup> Для профілактики грипу щепленню підлягають: групи медичного ризику (високий ризик клінічних ускладнень грипу): особи з хронічними захворюваннями дихальної та серцево-судинної систем, нирок, порушенням обміну речовин; особи віком понад 60 років; особи, що перебувають у спеціалізованих колективах (інтернатах, будинках для осіб похилого віку, будинках дитини тощо); групи епідемічного ризику (висока можливість інфікування грипом): діти загальноосвітніх закладів; персонал медичних закладів; персонал дошкільних, середніх та інших навчальних закладів, інтернатів, будинків дитини та будинків для громадян похилого віку тощо; робітники сфери послуг, торгівлі, транспорту, військові, а також особи, що перебувають у контакті з великою кількістю людей; персонал підприємств, установ, організацій (з метою запобігання спалахам інфекційних хвороб); особи, які доглядають хворих на грип удома; особи віком понад 60 років; жінки, які планують вагітність, під час епідемії грипу; вагітні.

<sup>6</sup> Для профілактики сказу щепленню підлягають: працівники ветеринарних лабораторій, клінік та інших лабораторій, які працюють із вулицьким вірусом сказу, мисливці, лісники, спеціалісти ветеринарної медицини, працівники боєнь, таксидермісти; особи, що виконують роботи з відлову і утримання бездомних тварин; працівники притулків для утримання тварин; особи при зверненні за медичною допомогою з приводу укусів, подряпин, ослизнення хворими або підозрюваними щодо захворювання на сказ тваринами.

<sup>7</sup> Для профілактики дифтерії при виникненні осередку інфекції контактні особи залежно від їх вакцинального статусу підлягають негайній імунізації: нещеплені особи повинні одержати первинний вакцинальний комплекс (вакцинація та перша ревакцинація) препаратами згідно з віком; особи, які підлягають ревакцинації згідно з цим Календарем у поточному році, повинні негайно отримати чергову ревакцинацію; особи, імунізовані згідно з цим Календарем, повинні отримати додаткову дозу АД або АД-М анатоксину залежно від віку, якщо після останнього щеплення проти дифтерії пройшло не менше року.

<sup>8</sup> Для профілактики гепатиту А при епідемічному підйомі захворювання щепленню підлягають: діти від 2-х до 10-ти років, які мешкають на ендемічних територіях (середні показники захворюваності на гепатит А за останні 5 років перевищують аналогічні середні показники захворюваності по Україні більше ніж у 2 рази); персонал з обслуговування водоочисних споруд, водогінних мереж, каналізаційних систем та каналізаційних очисних споруд; особи, які беруть участь у миротворчих заходах, наданні гуманітарної допомоги тощо; особи, які подорожують до регіонів з високою ендемічністю щодо гепатиту А. При виникненні осередку захворювання на гепатит А вакцинацію контактним особам проводять протягом першого тижня.

<sup>9</sup> Для профілактики поліомієліту у разі завезення чи створення загрози завезення «дикого» поліовірусу на територію України або виявлення дериватів його вакцинних штамів.

<sup>10</sup> Для профілактики кору, паротиту, краснухи при виникненні осередку (наявність контактних осіб) цих інфекцій проводять вакцинацію в перші три дні від моменту контакту дітям старше 1-го року, які не хворіли на зазначені інфекції та не були щеплені. Дорослим (віком до 30-ти років) роблять щеплення, якщо вони не хворіли на зазначені інфекції і не отримали вакцинацію та ревакцинацію проти них.

<sup>11</sup> Для профілактики менінгококової інфекції при епідемічному підйомі захворюваності з генералізованими формами щепленню підлягають: особи, які мешкають на ендемічних територіях; особи, що перебувають у вогнищах інфекції, спричиненої менінгококом відповідної серогрупи.

<sup>12</sup> Для профілактики гепатиту В щепленню підлягають: медичні працівники, студенти навчальних закладів, які відповідно до професійних обов'язків мають контакт з кров'ю, її препаратами та здійснюють парентеральні маніпуляції; особи, які контактували з хворими на гепатит В; реципієнти донорської крові та її препаратів; діти в дитячих будинках та будинках дитини; члени родин, у яких є хворі на гепатит В та носії вірусу гепатиту В; пацієнти з хронічними захворюваннями печінки; пацієнти, які підлягають плановому оперативному втручанням.

4. Рішення про проведення обов'язкових профілактичних щеплень за епідемічними показаннями на ендемічних та ензоотичних територіях приймають головний державний санітарний лікар України, головні державні санітарні лікарі Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя.

5. Щеплення осіб, які виїжджають за межі України, проводяться з урахуванням епідемічної ситуації в країні виїзду відповідно до рекомендацій ВООЗ.

В.о. директора Департаменту медичної допомоги

А. Терещенко

В.о. начальника Відділу громадського здоров'я

А. Григоренко

УДК 618.3+618.5]-036.1:616.36-003-02

С.В. Бенюк, І.Б. Венцківська, Т.В. Ковалюк

## Холестатичний гепатоз вагітних. Наслідки для плода та новонародженого

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):20-23;doi10.15574/PP.2015.61.20

**Мета** — вивчити перинатальні наслідки в жінок із холестатичним гепатозом залежно від проведеного лікування.

**Пацієнти та методи.** Проведено комплексне обстеження 129 вагітних із холестатичним гепатозом і 50 практично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та пологів (контрольна група) віком 18–42 роки.

**Результати.** Продемонстровано, що патологічні процеси в організмі вагітної жінки, обумовлені холестазом, сприяють збільшенню частоти передчасних пологів, гіпотрофії плода, ризику антенатальної загибелі плода.

**Висновки.** включення еферентної терапії в комплекс лікування вагітних з холестатичним гепатозом покращує результати вагітності для плода та новонародженого.

**Ключові слова:** холестатичний гепатоз вагітних, перинатальні ускладнення

### Вступ

Найважливішою проблемою сучасного акушерства є попередження тяжких ускладнень вагітності та пологів, мертвонароджень, захворюваності та смертності новонароджених. Акушерська та перинатальна патологія може обумовлюватися захворюваннями печінки, які виникають задовго до вагітності. Водночас, вагітність може призводити до тяжких уражень печінки, оскільки цей орган, який відіграє виняткову роль в життєдіяльності організму, зазнає в період вагітності значного функціонального напруження.

Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) — дисфункція печінки, що характеризується найбільш доброякісним перебігом у категорії захворювань печінки, які зустрічаються тільки під час вагітності. Відповідно до МКХ Х перегляду ХГВ кодується шифром O26.6.

Однією з основних причин холестазу є дизхолія — порушення співвідношення вмісту жовчних кислот, фосфоліпідів і холестерину. ХГВ може призводити до розвитку жовчнокам'яної хвороби і часто виникає на тлі холелітіазу [1, 5, 6]. Фізіологічна вагітність є сприятливим фоном для згущення і збільшення в'язкості жовчі, гіпотонії жовчовивідних шляхів і підвищення проникності жовчних капілярів унаслідок стимулюючого впливу на процеси жовчоутворення і одночасно інгібуючого на процеси жовчовиведення постійно зростаючим пулом статевих стероїдів, які продукуються фетоплацентарним комплексом [1, 2, 6]. Акумуляція компонентів жовчі в гепатоцитах, печінкових каналах, надмірна концентрація компонентів жовчі в крові, накопичення жовчних кислот у підшкірній клітковині, зниження вмісту жовчі в кишечнику обумовлюють специфічність клінічних проявів ХГВ: свербіж шкіри, жовтяницю, темну сечу, стеаторею, мальабсорбцію, дефіцит жиророзчинних вітамінів, порушення мінералізації кісток [1, 2, 3, 5, 6].

Холестатичний гепатоз вагітних найбільш поширений у Скандинавії і країнах Південної Америки (рівень ХГВ у Чилі становить 15–28%) [4, 6]. Поширеність в Європі, США, Канаді та Австралії сягає 0,1–1,5% [6]. Холестаза вагітних може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом, сімейний анамнез обтяжений у 40–45% [4, 6]. Характерною рисою внутрішньопечінкового холестаза вагітних є його сімейний характер, а також схильність до рецидивів при наступних вагітностях у 40–60%. На сьогодні доведений дефект гену MDR3 (ABCB4) та розвитку ХГВ [4, 6].

Холестатичний гепатоз вагітних є відносно сприятливим для жінок. ХГВ минає одразу або в першій місяць

після розродження, але характеризується серйозними наслідками для плода. За даними літератури, ХГВ пов'язаний з підвищеним ризиком передчасних пологів, меконіальним забарвленням амніотичної рідини, ембріональною брадикардією, дистресом і смертю плода [1, 3, 6]. Основні механізми розвитку несприятливих для плода наслідків недостатньо вивчені. Ряд досліджень продемонстрували взаємозв'язок між підвищеним рівнем жовчних кислот (>40 мкмоль/л) у сироватці матері під час вагітності і частотою передчасних пологів та частотою асфіксії новонароджених [5, 6].

**Мета** роботи — вивчити перинатальні наслідки в жінок із холестатичним гепатозом залежно від проведеного лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Проводилося комплексне обстеження 129 вагітних із холестатичним гепатозом і 50 практично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та пологів (контрольна група) віком 18–42 роки. У дослідження не були включені вагітні із хронічними захворюваннями печінки, вірусними гепатитами, шкірними захворюваннями.

Вагітні з холестатичним гепатозом були розподілені на дві групи — основну і групу порівняння, порівнювані за віком, ступенем вираженості та тривалості ХГВ. Основну групу склали 40 вагітних із ХГВ, яким проведено комплексну медикаментозну та еферентну терапії (плазмаферез). До групи порівняння увійшло 89 вагітних із холестатичним гепатозом, які отримували виключно медикаментозне лікування в складі: гепатопротектора (адеметіоніну) в капсулах по 400 мг двічі на день між прийомами їжі перорально 14 днів, холеретика (урсодезоксихолевої кислоти) в капсулах по 250 мг два рази на день перорально 14–21 день (залежно від ступеня тяжкості), антиоксиданту (вітамін Е) в капсулах по 100 мг два рази на день під час їжі перорально 14–21 день і енте-росорбенту (лігніну гідролізного) по 1 ст. ложці двічі на день для прийому всередину протягом 14 днів.

Комплексне обстеження вагітних із холестатичним гепатозом проводилося до та після лікування. Аналізувалися анамnestичні дані, антропометричні вимірювання, клініко-біохімічне обстеження вагітних із холестатичним гепатозом, що включало визначення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального та прямого білірубину, загального холестерину, загальної та плацентарної лужної фосфатази, холевой, дезоксихолевої та хенохолевої кислот, а також загального їх рівня.

Таблиця 1

Частота пологів за термінами їх розвитку

Термін пологів	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=89)	
	абс.	(M±m) %	абс.	(M±m) %
Передчасні	2	5,0±3,4	25	28,1±4,8
Термінові	38	95,0±3,4	64	71,9±4,9

Таблиця 2

Особливості розродження обстежених вагітних

Показник	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=89)	
	абс.	(M±m) %	абс.	(M±m) %
Дострокове розродження за медичними показаннями з приводу тяжкості ХГВ	—	—	13	14,6±2,1
Самовільні передчасні пологи	2	5,0±3,4	12	13,5±2,3

Еферентна терапія вагітним основної групи з використанням плазмаферезу проводилася на базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця в Київському міському пологовому будинку № 3. Мембранний плазмаферез виконувався на апараті «Гемофенікс» із використанням плазмодіалізаторів «Роса». Курс еферентної терапії включав 4 процедури плазмаферезу з інтервалом 1–2 дні.

Патологія, виявлена у дітей у ранньому неонатальному періоді, вивчалася шляхом аналізу карт розвитку та історій хвороби новонародженого.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження виявлено, що в групі вагітних із холестатичним гепатозом було 95 (73,6%) жінок, які народжували вперше, і 34 (26,3%) особи, які народжували повторно. У 25% жінок, які народжували повторно, ХГВ спостерігався при попередніх вагітностях. Вивчення сімейного анамнезу показало, що у 38% жінок із ХГВ захворювання зустрічалося у бабусь, матерів, рідних сестер.

Дані про частоту пологів за термінами їх розвитку серед вагітних із холестатичним гепатозом наведені в таблиці 1. У 28,1% вагітних, що отримували виключно медикаментозну терапію, сталися передчасні пологи, що в 6 разів більше, ніж у вагітних, що отримували комплексне лікування з включенням еферентної терапії.

Частота дострокових пологів за медичними показаннями з приводу тяжкості ХГВ і самовільних передчасних пологів в обох групах наведена в таблиці 2.

Дострокове розродження за медичними показаннями з приводу тяжкості ХГВ (наростання симптомів і патологічних змін біохімічних показників ХГВ, а також погіршення внутрішньоутробного стану плода) проведене в 13 (14,6%) випадках у вагітних, що не отримували комплексну терапію з включенням еферентних методів. В основній групі в жодному випадку вагітні не потребували розродження з приводу тяжкості ХГВ. Самовільні передчасні пологи у вагітних групи порівняння відзначалися в 2,6 разу частіше, ніж у вагітних основної групи.

У 92,5% випадків вагітні, що отримували комплексне лікування з включенням еферентної терапії, розродилися через природні пологові шляхи. Лише в 3 випадках (7,5%) вагітні основної групи розродилися шляхом операції кесаревого розтину в плановому порядку. Серед вагітних, які отримували виключно медикаментозне лікування, 55% жінок розродилися через природні пологові шляхи, 45% — шляхом операції кесаревого розтину, при чому в екстремому порядку майже в 4 рази частіше, ніж у плановому. Оперативне розродження у вагітних, які отримували медикаментозну терапію, спостерігалось у 8 разів частіше. У 4 (4,5%) вагітних цієї групи пологи закінчилися накладенням вихідних акушерських щипців або вакуум-екстракцією плода, а ручне обстеження порожнини матки проводилося в 19,1% випадків. У вагітних основної групи операція накладення акушерських щипців, вакуум-екстракції плода і ручне обстеження порожнини матки не проводилося в жодному випадку.

У 40 жінок основної групи народилося 40 живих дітей, з них 38 доношених і 2 недоношені. У 89 жінок групи порівняння народилося 88 живих дітей, із них 64 доношені і 24 недоношені, 1 дитина народилася мертвою (антенатальна загибель у термін вагітності 35 тижнів). У контрольній групі у 50 здорових вагітних народилося 50 живих доношених дітей.

У таблиці 3 наведено дані про результати для плода і новонародженого в обстежених вагітних.

У породіль групи порівняння 1/3 новонароджених були недоношеними, кожен дев'ятий новонароджений народився з ознаками гіпотрофії. В одному (11,2%) випадку сталася антенатальна загибель плода у термін вагітності 35 тижнів.

Стан новонароджених оцінювався за шкалою Апгар. В основній і контрольній групах усі новонароджені, як на першій, так і на п'ятій хвилині, отримали 7–9 балів за вищезазначеною шкалою. У породіль групи порівняння

Таблиця 3

Наслідки для плода і новонародженого в обстежених вагітних

Показник	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=89)		Контрольна група (n=50)	
	абс.	(M±m) %	абс.	(M±m) %	абс.	(M±m) %
Загальне число новонароджених	40	100±0,0	89	100±0,0	50	100±0,0
Доношені	38	95,0±3,4	64	71,9±4,8	50	100±0,0
Недоношені	2	5,0±3,4	24	26,9±4,9	—	—
Гіпотрофія плода	—	—	10	11,2±3,9	—	—
Великий плід	—	—	5	5,6±2,4	2	4,0±0,9
Асфіксія новонародженого	—	—	7	7,9±2,0	—	—
Перинатальна смертність	—	—	1	11,2±1,6%	—	—

Таблиця 4

Патологія новонароджених жінок обстежених груп

Характер патології	Новонароджені з основної групи (n=40)		Новонароджені з групи порівняння (n=89)		Новонароджені з контрольної групи (n=50)	
	абс.	(M±m) %	абс.	(M±m) %	абс.	(M±m) %
Гіпотрофія	—	—	10	11,2±3,9	—	—
Внутрішньоутробне інфікування	—	—	8	8,9±2,1	4	8,0±1,9
Порушення мозкового кровообігу	—	—	3	3,4±1,4	1	2,0±0,9
Синдром дихальних розладів	1	2,5±1,1	2	2,3±1,6	1	2,0±2,0

7 (7,9%) новонароджених народилися в стані асфіксії, з них 2/3 — у стані легкої асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 6 балів, 1/3 — у стані середньотяжкої та тяжкої асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар ?5 балів.

Кожен другий новонароджений з групи порівняння мав масу тіла від 3000 до 3300 г, кожен п'ятий — від 2800 до 3000 г. Середня маса тіла доношених новонароджених становила 3082±35,2 г, недоношених — 2297±45,3 г. Кожен другий новонароджений в основній групі і групі здорових породіль мав масу тіла від 3300 до 3500 г. Середня маса тіла новонароджених склала 3421,9±23,1 г в основній групі та 3485,2±21,7 г у контрольній. Середня довжина тіла новонароджених у трьох групах достовірно не відрізнялася.

Патологія, виявлена у дітей в ранньому неонатальному періоді, наведена в таблиці 4.

В 11,2% випадків у новонароджених від породіль, що отримували тільки медикаментозне лікування, відзначалися ознаки гіпотрофії, чого не було в жодному випадку в новонароджених від породіль основної і контрольної груп. У кожного десятого новонародженого від породіль групи порівняння відзначалися ознаки внутрішньоутробного інфікування, але відмінності

з частотою подібних проявів у новонароджених контрольної групи не достовірні.

Порушення мозкового кровообігу (травматичного і гіпоксичного генезу) діагностувалися у 3,4% новонароджених групи порівняння і у 2,0% дітей контрольної групи.

Синдром дихальних розладів діагностувався у 2,5% дітей основної групи, у 2,3% дітей з групи порівняння і у 2% дітей контрольної групи.

У новонароджених від породіль, що отримували еферентну терапію, не було випадків гіпотрофії, внутрішньоутробного інфікування, порушення мозкового кровообігу.

**Висновки**

Холестатичний гепатоз вагітних — специфічне ускладнення вагітності, що характеризується каскадом патологічних процесів, які погіршують якість життя вагітної і, що вагомо, призводять до фетальних і неонатальних ускладнень. Проведені дослідження свідчать, що включення еферентної терапії в комплексне лікування вагітних із холестатичним гепатозом дає змогу вплинути на патогенез перинатальних ускладнень і поліпшити наслідки вагітності для плода та новонародженого.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бодревич Б.Б. Сучасні погляди на синдром холестазу (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Б.Б. Бодревич, Я.С. Денисюк // Гепатологія. — 2008. — № 2. — С. 24—39.
2. Звягинцева Т.Д. Внутрішньоутробний холестаза: от патогенеза до лікування / Т.Д. Звягинцева, А.И. Черной // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 3 (89). — С. 79—83.
3. Чорновіл А.В. Диференціальна діагностика жовтяниць, зумовлених патологічною вагітністю / А.В. Чорновіл, Р.Ю. Грицко, О.В. Кузьменко— Чорновіл // Гепатологія. — 2008. — № 1. — С. 28—43.
4. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy / P.H. Dixon, C.A. Wadsworth, J. Chambers [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 109. — P. 76—84.
5. Bacq Y: Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update / Y. Bacq // Clin Res Hepatol Gastroenterol. — 2011. — Vol. 35. — P. 182—193.
6. Pustl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / T. Pustl, U. Beuers // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2007. — Vol. 2. — P. 26. — Access mode : <http://www.OJRD.com/content/2/1/26>. — Title from screen.

**Холестатический гепатоз беременных. Последствия для плода и новорожденного**

**С.В. Бенюк, И.Б. Венцовская, Т.В. Ковалюк**

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

**Цель** — изучить перинатальные исходы у женщин с холестатическим гепатозом в зависимости от проведенного лечения.

**Пациенты и методы.** Проведено комплексное обследование 129 беременных с холестатическим гепатозом и 50 практически здоровых беременных с физиологичным течением беременности и родов (контрольная группа) в возрасте 18—42 года.

**Результаты.** Продемонстрировано, что патологические процессы в организме беременной женщины, обусловленные холестазом, способствуют увеличению частоты преждевременных родов, гипотрофии плода, риска антенатальной гибели плода.

**Выводы.** Включение эфферентной терапии в комплекс лечения беременных с холестатическим гепатозом улучшает исходы беременности для плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** холестатический гепатоз беременных, перинатальные осложнения.



PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):20-23;doi10.15574/PP.2015.61.20

**Cholestatic hepatitis of pregnant women. The consequences for the fetus and newborn**

**S.V. Benyuk, I.B. Ventskovskaya, T.V. Kovalyuk**

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

**Objective** — to study perinatal outcomes in women with cholestatic hepatitis according to the treatment.

**Patients and methods.** A comprehensive survey of 129 pregnant women with cholestatic hepatitis and 50 practically healthy pregnant women with physiological course of pregnancy and childbirth (control group) in the age 18–42 years is conducted.

**Results.** It is demonstrated that the pathological processes in the body of a pregnant woman due to cholestasis contribute to increase of the frequency of preterm birth, fetal malnutrition and the risk of fetal death.

**Conclusions.** The inclusion of the efferent therapy in the complex treatment of pregnant women with cholestatic hepatitis improves pregnancy outcomes for the fetus and newborn.

**Key words:** cholestatic hepatitis of pregnant women, perinatal complications.

**Сведения об авторах:**

**Бенюк Светлана Васильевна** — Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел. (044) 4056033.

**Венцковская Ирина Борисовна** — Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Предславинская, 9.

**Ковалюк Татьяна Владимировна** — Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел. (044) 4056033.

Статья поступила в редакцию 15.01.2015 г.

**НОВОСТИ**

**Ученые выяснили, что ткани легких способны восстанавливать сами себя**

Исследователи заявили, что разные типы клеток легких способны изменяться и превращаться друг в друга для того, чтобы восстановить поврежденную ткань. Соответствующая статья была опубликована в журнале Nature Communications.

Альвеолы — имеющие форму пузырька части дыхательного аппарата, осуществляющие газообмен с легочными капиллярами, — состоят из двух типов клеток. Первый тип клеток осуществляет обмен кислородом и углекислым газом, то есть непосредственно дыхательный процесс. Второй тип вырабатывает специальное вещество под названием сурфактант, которое препятствует слипанию альвеол и поддерживает дыхательные пути открытыми.

Ученые выяснили, что при развитии эмбриона оба типа клеток образуются из стволовых клеток одного и того же вида. Дальнейшие эксперименты на мышах доказали, что, если один тип альвеолярных клеток не функционирует, то клетки второго типа начинают видоизменяться и превращаться в необходимые клетки без всякой дополнительной стимуляции. Исследователи заявили, что результаты работы позволили им узнать о ранее неизвестных возможностях организма. Ученые планируют продолжать работу, чтобы понять, какие механизмы лежат в основе этих преобразований.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616-053.31:618.2-008:614.215]

В.Г. Сюсюка, Ю.В. Котлова

## Характеристика перинатальних наслідків розродження жінок з екстрагенітальною патологією, які пройшли етап санаторної реабілітації

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):24-27;doi10.15574/PP.2015.61.24

**Мета** — дати оцінку стану новонароджених та перебігу їх раннього неонатального періоду, матері яких пройшли етап санаторного оздоровлення у зв'язку з екстрагенітальною патологією.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 127 вагітних терміном гестації 12–35 тижнів, які перебували на санаторному оздоровленні (санаторій «Великий Луг» м. Запоріжжя). Основну групу становили 97 вагітних з екстрагенітальною патологією. Групу контролю склали 30 соматично здорових вагітних, які проходили оздоровлення за акушерськими показаннями.

**Результати.** Встановлено, що екстрагенітальна патологія в більшості випадків мала поєднаний характер, а лідируюче місце посіла патологія серцево-судинної системи. Виявлено значний відсоток ускладнень гестації як в основній, так і в контрольній групах. Однак більшість ускладнень вагітності були до санаторного оздоровлення.

Частота акушерських та перинатальних ускладнень була майже однаковою в групах дослідження. Однак в основній групі частота слабкості пологової діяльності та дистресу плода майже в 3 рази перевищувала відповідні показники групи контролю. Частота слабкості пологової діяльності та дистресу в групі контролю була однаковою.

Не виявлено достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) в основних показниках фізичного розвитку (маса, зріст) дітей, народжених матерями груп спостереження та контролю. Однак частота затримки росту плода, при розрахунку за масо-ростовими параметрами, в основній групі в 1,8 рази перевищувала відповідний показник групи контролю. Зростання відсотка перинатальних ускладнень у групі контролю супроводжувалось більш високою частотою неонатальної жовтяниці порівняно з основною групою. Асфіксія у пологах при розродженні жінок основної дещо перевищувала відповідний показник групи контролю.

**Висновки.** Не підтверджено факту більш високої частоти загального показника ускладнень у пологах у жінок з екстрагенітальною патологією порівняно з соматично здоровими жінками. Не виявлено достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) антропометричних показників (маса та зріст) у дітей, народжених матерями з наявністю та відсутністю екстрагенітальної патології.

**Ключові слова:** вагітність, екстрагенітальна патологія, психоемоційний стан, акушерські та перинатальні ускладнення.

### Вступ

Важливим компонентом перинатальної допомоги є антенатальний догляд, оскільки вагітність та пологи є етапами життя, на яких існує небезпека раптового розвитку ускладнень, пов'язаних із порушенням життєво важливих функцій організму як матері, так і дитини [5]. Показники материнської та малюкової смертності є індикатором соціально-економічного благополуччя країни та їх зниження включено в основні цілі розвитку тисячоліття, які визначила ООН [6]. Політика ВОЗ, ЮНІСЕФ, Міжнародної педіатричної асоціації в найближче десятиліття ХХІ ст. орієнтована на об'єднання зусиль щодо зниження материнської та малюкової смертності з повсюдним поширенням технологій планування сім'ї та програм охорони дитини [2].

На сьогодні все більшого значення набуває проблема вагітності при екстрагенітальній патології (ЕГП). Значні успіхи різних дисциплін медицини дають змогу жінкам із тяжкою ЕГП мати та доношувати вагітність [1]. Однак ЕГП може суттєво впливати на стан плода, підвищуючи перинатальну захворюваність і смертність [11]. Специфічні перинатальні патології, зумовлені захворюванням матері, досить часті в клініці ЕГП [10]. Зростання кількості вагітних жінок із супутньою ЕГП, а також обумовленими нею ускладненнями, з одного боку, диктує необхідність комплексного лікування, а з іншого — збільшує ризик поліпрагмазії. Саме тому застосування лікувальних фізичних факторів у вагітних дає змогу без зниження клінічного ефекту обмежити кількість лікарських речовин і зменшити можливість несприятливого впливу фармакологічних препаратів на плід [4].

**Мета** роботи — дати оцінку стану новонароджених та перебігу їх раннього неонатального періоду, матері яких

пройшли етап санаторного оздоровлення у зв'язку з наявністю ЕГП.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 127 вагітних терміном гестації 12–35 тижнів, які перебували на санаторному оздоровленні. Санаторне оздоровлення проведено в умовах спеціалізованого відділення для вагітних санаторію «Великий Луг» (головний лікар Шапран Н.Ф.) м. Запоріжжя, згідно зі стандартами санаторно-курортного лікування (дієто-терапія, лікувальна фізкультура, кліматотерапія, бальнеотерапія та інші види гідротерапії, оксигенотерапія, фізіотерапевтичні методи лікування, хромотерапія, психорелаксація та фізіопсихопрофілактична підготовка до пологів) [7, 8].

Основну групу склали 97 вагітних з ЕГП. Критерієм виключення були важкі соматичні захворювання. Групу контролю склали 30 соматично здорових вагітних, які проходили оздоровлення за акушерськими показаннями. Середній вік обстежуваних жінок в основній і контрольній групах статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) не відрізнявся і становив  $28,7 \pm 0,76$  і  $27,3 \pm 1,54$  року відповідно.

Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їхній психоемоційний стан досліджено з використанням комплексу психодіагностичних методів: шкала ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) Ч.Д. Спілбергера, адаптована Ю.Л. Ханіним; опитувальник EPQ Айзенка та САН (самопочуття, активність, настрої) [3, 9, 12, 13, 14].

Ведення вагітності та розродження жінок груп дослідження проведено згідно з чинними наказами МОЗ України № 417, № 436, № 624, № 782 тощо. Первинну оцінку стану

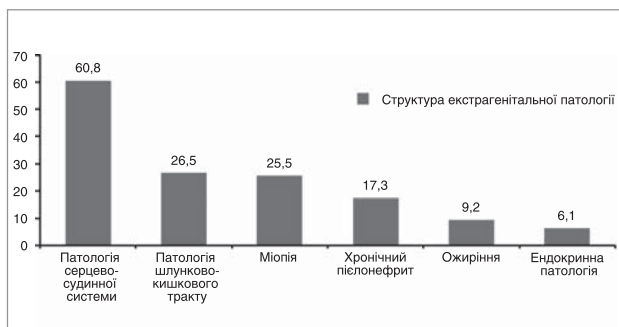


Рис. 1. Структура екстрагенітальної патології у вагітних

новонародженого, його ранню фізіологічну адаптацію та медичний догляд за ним здійснено згідно з наказами МОЗ України № 152, № 225, № 484, № 584, № 255. Усіх новонароджених оцінено за шкалою Апгар, ступінь дихальної недостатності визначено за шкалою Downes. При виявленні порушень ранньої фізіологічної адаптації та патологічних станів медичний догляд здійснено згідно з відповідним протоколом. З кожною вагітною проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримано згоду на їх проведення. Дослідження відповідало сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH / GCP, Хельсинській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини й біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Варіаційно-статистична обробка результатів здійснена з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу STATISTICA 6.0 (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

Обраний напрям дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету «Наукове обґрунтування впливу немедикаментозних і медикаментозних методів лікування вагітних на зниження акушерських та перинатальних ускладнень» (№ держреєстрації 0110U000909) Ін. 14.01.01.09 та є фрагментом докторської дисертації.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами антропометричних вимірювань не встановлено достовірної різниці між групами дослідження ( $p > 0,05$ ). Характеризуючи частоту ЕГП, наведену на рис. 1, встановлено, що у 81,6% випадках ЕГП мала поєднаний характер, а лідируюче місце посіла патологія серцево-судинної системи.

За результатами оцінки рівня тривожності, за методикою Спілбергера—Ханіна, статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між групами не встановлено. Однак за результатами проведеного дослідження виявлено негативний вплив СТ на самопочуття і настрої, що мало місце як в основній ( $r = -0,490$ ,  $p < 0,05$ ) і ( $r = -0,406$ ,  $p < 0,05$ ), так і в контрольній ( $r = -0,380$ ,  $p < 0,05$ ) і ( $r = -0,709$ ,  $p < 0,05$ ) групах відповідно. Проведений кореляційний аналіз також дав змогу встановити позитивний зв'язок ОТ з рівнем нейротизму в основній ( $r = +0,638$ ,  $p < 0,05$ ) і в контрольній ( $r = +0,591$ ,  $p < 0,05$ ) групах.

За результатами оцінки психоемоційного стану, після проведеного етапу санаторної реабілітації, встановлено, що у всіх групах дослідження зниження СТ мало місце тільки у кожній другій жінки. Такі дані свідчать про те, що,

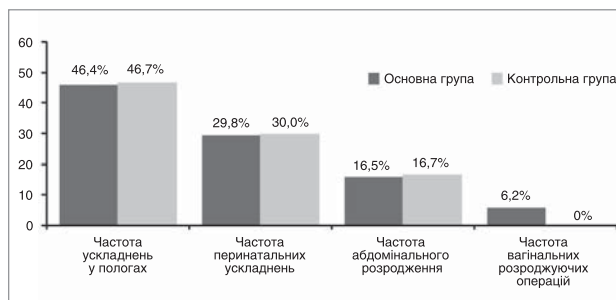


Рис. 2. Частота ускладнень у пологах та оперативного розродження в групах дослідження

незважаючи на усі позитивні властивості санаторного етапу оздоровлення вагітних як з ЕГП, так і з акушерськими показаннями, мало уваги приділяється впливу на психоемоційний стан цього контингенту жінок.

Аналіз особливостей перебігу вагітності дав змогу встановити значний відсоток ускладнень гестації як в основній (82,5%), так і в контрольній (73,3%) групах. Однак слід зауважити, що більшість ускладнень вагітності мали місце до санаторного оздоровлення.

Частота акушерських і перинатальних ускладнень була майже однаковою при порівнянні в групах дослідження. Проте високий відсоток патологічних пологів мав безпосередній вплив на частоту оперативного розродження (рис. 2).

Однак встановлено, що в основній групі частота слабкості пологової діяльності (9,3%) та дистресу плода (10,3%) майже в 3 рази перевищувала відповідні показники групи контролю. Частота слабкості пологової діяльності та дистресу плода в контрольній групі була однаковою і становила 3,3%.

Частота ускладнень у ранньому неонатальному періоді подана на рис. 3. За даними оцінки стану народжених за шкалою Апгар як на 1-й, так і на 5-й хвилинах, статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) між групами не встановлено.

Асфіксія в пологах мала місце в 5,2% випадках при розродженні жінок основної групи та дещо перевищувала відповідний показник групи контролю (3,3%). Неонатальна енцефалопатія як в основній, так і в групі контролю була діагностована майже з однаковою частотою та становила 3,1% і 3,3% відповідно. Слід зауважити, що в ранньому неонатальному періоді спостерігалася тенденція до меншої кількості дітей з проявами неонатальних жовтяниць (5,2%) в основній групі порівняно з групою контролю (16,7%).

Частота затримки росту плода, при розрахунку за масо-ростовими параметрами в основній групі, була 24,7%, що в 1,8 разу перевищувало відповідний показник



Рис. 3. Частота перинатальних ускладнень у групах дослідження

групи контролю (13,3%). Однак на підставі антропометричних досліджень новонароджених не встановлено достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) між їх основними показниками (маса та зріст), що деякою мірою може бути зумовлено більш вищою частотою макросомії в групі контролю (13,3%) порівняно з основною групою (9,3%).

### Висновки

Аналіз особливостей перебігу вагітності дав змогу встановити значний відсоток ускладнень гестації як в основній (82,5%), так і в контрольній (73,3%) групах дослідження. Однак слід зауважити, що більшість ускладнень вагітності були до санаторного оздоровлення.

Проведене дослідження не підтвердило факту більш високої частоти загального показника ускладнень у пологах у жінок з ЕГП (46,4%) порівняно із соматично здоровими жінками (46,7%). Встановлена різниця структури ускладнень у пологах: у жінок з ЕГП майже втричі частіше превалювали дистрес плода (10,3%) і слабкість пологової діяльності (9,3%), а також більш висока частота асфіксії у пологах (5,2%).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ажиметова Г.Н. Роль врача общей практики в ведении беременных с экстрагенитальной патологией / Г.Н. Ажиметова, Т.А. Баешева, С.Н. Першуков // Приложение к журналу «Медицина и экология». — 2013. — № 2. — С. 13—14.
2. Аряев Н.Л. Неонатология / Н.Л. Аряев. — Одесса: Одесский гос. мед. университет, 2006. — 836 с.
3. Астахов В.М. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / В.М. Астахов, И.В. Бацылева, И.В. Пузь; под ред. В.М. Астахова. — Донецк: Норд-Пресс, 2010. — 199 с.
4. Владимиров А.А. Общие принципы использования физических факторов у беременных / А.А. Владимиров, Н.И. Владимирова // Актуальні питання медичної реабілітації, курортології та фізіотерапії дорослих та дітей: матер. XI наук.—практ. конф. з міжнародною участю. — Київ-Євпаторія, 2011. — С. 50—51.
5. Эффективный антенатальный догляд: навч. пос. / С.Б. Арбузова, Ю.В. Бенедичук, М.П. Веропотвелян [та ін.]. — Київ, 2012. — 508 с.
6. Знаменская Т.К. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине / Т.К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. — 2011. — Т. 1, № 2. — С. 6—11.
7. Лечебные физические факторы у беременных / А.А. Владимиров, Л.Б. Гутман, Г.Н. Пономаренко, Н.И. Тофан. — Санкт-Петербург: ИИЦ Балтика, 2004. — 221 с.
8. Лобода М.В. Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування / за заг. ред. М.В. Лободи, К.Д. Бабова, Т.А. Золотарьовой, Л.Я. Гриняевой. — Київ: «КІМ», 2008. — 384 с.
9. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: новейший справочник психолога / И.Г. Малкина-Пых. — Москва: Эксмо, 2010. — 1024 с.
10. Медведь В.И. Экстрагенитальная патология беременных: материнские и перинатальные проблемы / В.И. Медведь // Жіночий лікар. — 2010. — № 4. — С. 5—10.
11. Медведь В.И. Экстрагенитальная патология вагітних. Про головне: лекція для лікарів / В.И. Медведь. — Київ: ТОВ «Гідромакс», 2010. — 52 с.
12. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: учебное пособие / В.Д. Менделевич. — Москва: МЕД пресс-информ, 2008. — 432 с.
13. Миронова Е.Е. Сборник психологических тестов. Часть I: пос. / сост. Е.Е. Миронова. — Минск: Женский институт ЭНВИЛА, 2005. — 155 с.
14. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пос. / Д.Я. Райгородский (редактор составитель). — Самара: Бахрах-М, 2002. — 672 с.

### Характеристика перинатальных исходов родоразрешения женщин с экстрагенитальной патологией, которые прошли этап санаторной реабилитации

**В.Г. Сюсюка, Ю.В. Котлова**

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

**Цель** — дать оценку состоянию новорожденных и течения их раннего неонатального периода, матери которых прошли этап санаторного оздоровления в связи с экстрагенитальной патологией.

**Пациенты и методы.** Обследовано 127 беременных сроком гестации 12–35 недель, которые находились на санаторном оздоровлении (санаторий «Великий Луг»). В основную группу включены 97 беременных с экстрагенитальной патологией. Группу контроля составили 30 соматически здоровых беременных, проходивших оздоровление в связи с акушерскими показаниями.

**Результаты.** Установлено, что экстрагенитальная патология имела сочетанный характер, а лидирующее место занимала патология сердечно-сосудистой системы. Выявлен значительный процент осложненных гестации как в основной, так и в контрольной группах. Однако большинство осложненных беременностей были до санаторного оздоровления.

Частота акушерских и перинатальных осложнений была почти одинаковой в группах исследования. Однако в основной группе частота слабости родовой деятельности и дистресса плода почти в 3 раза превышала соответствующие показатели группы контроля. Частота слабости родовой деятельности и дистресса плода в контрольной группе была одинаковой.

Частота задержки роста плода, при расчете по масо-ростовым параметрам, в основной группе в 1,8 раза превышала соответствующий показатель группы контроля. Процент перинатальных осложнений в группе контроля сопровождался более высокой частотой неонатальной желтухи по сравнению с основной группой. Асфиксия в родах при родоразрешении женщин основной группы несколько превышала соответствующий показатель группы контроля.

**Выводы.** Не подтвержден факт более высокой частоты общего показателя осложнений в родах у женщин с экстрагенитальной патологией по сравнению с соматически здоровыми женщинами. Не выявлена достоверная разница ( $p > 0,05$ ) в антропометрических показателях (масса и рост) у детей, рожденных матерями с наличием и отсутствием экстрагенитальной патологии.

**Ключевые слова:** беременность, экстрагенитальная патология, психоэмоциональное состояние, акушерские и перинатальные осложнения.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):24-27;doi10.15574/PP.2015.61.24

**Characteristics of perinatal consequences after delivery for women with extragenital pathology who got a stage of sanatorium rehabilitation**

**V.G. Syusyuka, Yu.V. Kotlova**

State Medical University of Zaporizhzhya, Zaporizhzhya, Ukraine

Special perinatal pathologies characterized by diseases of mother very often occur in extragenital pathology (EGP) clinical picture. Increase of number of pregnant women with associated EGP and available complications which are stipulated by EGP, on the one part, requires necessary complex treatment and, on the other part, it raises risk of polypragmasy. That is why use of medical, physical factors for pregnant women permits to limit quantity of therapeutic substances without decrease of the clinical effect and to reduce possibility of unfavorable influence of pharmacological drugs on fetus.

**Object of the work** — is to estimate state of newborns and course of their early neonatal period, state of mothers who had a stage of sanatorium health improvement because of available extragenital pathology.

Group of examined persons and methods of investigation. There were examined 127 pregnant women with gestation term of 12–35 weeks who had undergone sanatorium health improvement. Sanatorium health improvement was carried out in conditions of special department for pregnant women in Velikiy Lug sanatorium (Chief doctor is Shapran N.F.), Zaporizhzhia city, according to standards of sanatorium treatment [7, 8]. The main group comprised 97 pregnant women with EGP. Criterion for selection was hard somatic diseases. Control group consisted of 30 somatically healthy pregnant women. Average age of examined women in the main and control groups statistically ( $p < 0.05$ ) was not different and made  $28.7 \pm 0.76$  and  $27.3 \pm 1.54$  years, correspondingly.

**Results** of investigation and their discussion. While characterizing the rate of EGP there was found that in 81.6 % of cases it had combined nature and the leading place belonged to pathology of cardiovascular system. Analysis of features of the pregnancy process allowed to determine most part of percentage of complications of gestation both in the main (82.5 %) and control (73.3 %) examined groups. However it is necessary to note that most part of pregnancy complications occurred before sanatorium health improvement.

While characterizing the labour course there was determined that rate of obstetric and perinatal complications was almost equal in comparison in the examined groups. However during analysis of complications structure there was found that in the main group the rate of poor labour process (9.3 %) and fetus distress (10.3 %) was almost 3 times higher than correspondent indicators of the control group. Rate of poor labour process and fetus distress in the control group was the same and made 3.3 %.

Increase of percentage of perinatal complications in the control group was stipulated by higher rate of neonatal bilioussness (16.7 %) comparing to the main group (5.2 %). Asphyxia in labour occurred in 5 (5.2 %) cases during labour process of women from the main group and in some extend exceeded the correspondent indicator of the control — 1 (3.3 %).

**Conclusions.** Performed investigation didn't confirm fact of the higher rate of general indicator of complications which had women with extragenital pathology during labour (46.7 %) comparing to somatically healthy women (46.7 %). However while analyzing of complications structure there was found that in the main group rate of poor labour activity (9.3%) and fetus distress (10.3%) was almost 3 times higher than the correspondent indicators of the control group and also of asphyxia during labour which was detected in 5.2 and 3.3 % of cases correspondingly.

Based on performed investigation there was stated that increase of percentage of perinatal complications in the control group was stipulated by higher rate of neonatal bilioussness (16.7 %) comparing to the main group (5.2 %).

Results of investigation show that during antropomorphic investigations of newborns the proved difference ( $p > 0.05$ ) between the main indicators (weight and growth) was not determined but rate of retardation of growth of fetus during calculation under weight-growth parameters in the main group made 24.7 % that is 1.8 times higher than the correspondent indicator of the control group (13.3 %).

**Key words:** pregnancy, extragenital pathology, emotional state, obstetric and perinatal complications.

---

**Сведения об авторах:**

**Сюсюка Владимир Григорьевич** — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии ЗДМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; E-mail [svg.zp@i.ua](mailto:svg.zp@i.ua).

**Котлова Юлия Валентиновна** — к.мед.н., доц. каф. детских болезней факультета последипломного образования ЗДМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

Статья поступила в редакцию 20.02.2015 г.

УДК 618.3/5-055.2-056.52-06:616-008.9:616.43:616.12-008.331.1

О.А. Диндар, В.О. Бенюк

## Особенности stanu фетоплацентарного комплексу в жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):28-31;doi10.15574/PP.2015.61.28

**Мета** — вивчити функціональний стан фетоплацентарного комплексу в жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому.

**Пацієнти та методи.** Проведено обстеження 169 вагітних. Основну групу склали 116 жінок із невиношуванням вагітності, яких було розподілено на групи залежно від індексу маси тіла і наявності метаболічного синдрому. Контрольну групу становили 53 жінки, що народжували вперше та не мали в анамнезі екстрагенітальної патології. У всіх вагітних визначали в периферичній крові вміст гормонів і плацентарних білків шляхом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем. Оцінка досліджуваних параметрів здійснювалася після 28 тиж. вагітності, оскільки до цього терміну не було достовірних відмінностей між контрольною й основними групами ( $p > 0,05$ ).

**Результати.** У вагітних із невиношуванням на тлі надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому, починаючи з 28–32 тиж., відмічено достовірне зниження вмісту E2, концентрації прогестерону, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну, при одночасному збільшенні рівня кортизолу. Встановлено наявність негативних змін щодо вмісту плацентарних білків із 28–32 тиж. вагітності в жінок із невиношуванням вагітності на тлі ожиріння і метаболічного синдрому: збільшення  $\alpha$ -ФП, ПАМГ, АМГФ, SSBG та зменшення SP1, що, своєю чергою, корелює з високою частотою невиношування вагітності й перинатальними втратами.

**Висновки.** Метаболічний синдром є істотним чинником ризику розвитку порушень з боку функціонального стану плаценти й плода. Цей ризик зростає зі збільшенням терміну вагітності та актуалізує необхідність удосконалення наявних лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування, ожиріння, метаболічний синдром, перинатальні втрати.

### Вступ

Пріоритетним напрямком сучасної медицини є поліпшення стану здоров'я вагітних жінок [2]. Наукові дослідження та практичний досвід свідчать про те, що збереження репродуктивного здоров'я, зменшення материнських і перинатальних втрат, з урахуванням демографічної ситуації, посідають провідне місце, ставши загальнодержавною міждисциплінарною проблемою [5].

Аntenатальна діагностика патології плода з наступною корекцією його стану є важливим компонентом акушерської допомоги і формує напрямок перинатальної медицини, який вважає плід «повноправним» пацієнтом [3]. За сучасними дослідженнями, від 20% до 60% випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язані з плацентарною дисфункцією (ПД), що проявляється дистресом і затримкою розвитку плода. Патологічні стани, своєю чергою, призводять до ураження і неповноцінного розвитку центральної нервової системи, зниження адаптації новонароджених у неонатальному періоді, високого рівня захворюваності, порушення фізичного та інтелектуального розвитку дітей, що має значний суспільний резонанс [7, 8].

Дисфункція плаценти виникає внаслідок патологічних змін як у самій плаценті, так і за наявності акушерської (не виношування) або екстрагенітальної патології у вагітної, зокрема, надлишкової маси тіла й метаболічного синдрому (МС) [1]. Невиношування вагітності — мультифакторна, генетично детермінована патологія. Незалежно від причин невиношування, страждає матково-плацентарний кровообіг і розвивається плацентарна недостатність [4].

Незважаючи на те, що проблема акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла і МС є об'єктом аналізу окремих наукових пошуків, вона залишається актуальною та потребує подальшого системного опрацювання [6].

**Мета** роботи — на основі вивчення особливостей гормональних показників і плацентарних білків у жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла і МС визначити функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 116 жінок із невиношуванням вагітності (основна група), яких було розподілено на групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ) і наявності МС: 1-а група — 51 жінка з ІМТ 30,0–40,0 без ознак МС; 2-а група — 37 жінок з ІМТ 30,0–40,0 зі встановленим МС; 3-я група — 28 жінок із встановленим МС та ІМТ >40,0.

Контрольну групу становили 53 жінки, що народжували вперше та не мали в анамнезі екстрагенітальної патології.

У всіх 169 вагітних визначали в периферичній крові вміст гормонів: пролактину (Прл), естріолу (Е2), прогестерону (ПГ), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ), кортизолу (К), а також плацентарних білків:  $\alpha$ -фетопротеїну, плацентарного  $\alpha$ 1-мікроглобуліну (ПАМГ-1 або PP12),  $\alpha$ 2 мікроглобуліну фертильності (АМГФ або PP14), трофічного  $\beta$ -глікопротеїду (ТБГ або SP1) і тестостеронестрадіолзв'язуючого глобуліну (SSBG). Визначення гормонів і плацентарних білків проводили шляхом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем.

Оцінка досліджуваних параметрів здійснювалася після 28 тиж. вагітності, оскільки до цього терміну достовірні відмінності між контрольною й основними групами були відсутні ( $p > 0,05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз змін гормональних показників між контрольною й основними групами показав їх достовірний характер, починаючи вже з терміну вагітності 28–32 тиж. (табл. 1). Так, у пацієток з ІМТ 30,0–40,0 і встановленим МС відзначено зниження вмісту E2 при одночасному збільшенні рівня К ( $p < 0,05$ ). В обстежених вагітних з ІМТ >40,0 і МС на додаток до цих змін виявлено зменшення концентрації ПГ, ПЛ і ХГ ( $p < 0,05$ ).

Зміни щодо вмісту плацентарних білків мали достовірний характер ( $p < 0,05$ ) лише за наявності в пацієток ожиріння III ступеня і МС (3-я група спостереження) і полягали в збільшенні рівня  $\alpha$ -ФП, ПАМГ, АМГФ і зниженні SP1 (табл. 2).

Узагальнюючи отримані дані про функціональний стан фетоплацентарного комплексу, зважаючи на аналіз гормо-

Таблиця 1

**Гормональні показники в обстежених пацієнток у 28–32 тижні вагітності**

Показник	Групи жінок			
	контрольна n=53	основні		
		перша n=51	друга n=37	третя n=28
Е2 (нмоль/л)	601,91±47,53	587,31±31,25	501,42±27,14	498,41±28,15
ПГ (нмоль/л)	541,28±11,35	534,21±12,41	528,73±15,27	451,23±14,32
Прл (нмоль/л)	3974,12±268,1	3861,41±251,2	3908,14±220,4	3824,14±231,2
ПЛ (нмоль/л)	2594,71±162,4	2534,28±147,1	2604,21±162,4	2139,47±162,7
ХГ (нмоль/л)	210,71±13,12	208,61±12,71	204,22±10,81	171,21±9,83
К (нмоль/л)	1578,21±101,4	1621,24±99,8	1814,21±98,45	1799,24±99,08

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

Таблиця 2

**Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток у 28–32 тижні вагітності**

Показник	Групи жінок			
	контрольна n=53	основні		
		перша n=51	друга n=37	третя n=28
α-ФП(мкг/л)	167,83±12,34	173,08±11,83	176,21±12,04	221,84±14,23
ПАМГ(нг/мл)	12,04±1,14	12,37±1,08	13,14±1,12	16,21±1,21
АМГФ(нг/мл)	105,42±8,83	106,53±9,73	107,32±9,21	133,41±10,28
SP1(мкг/мл)	169,21±13,41	158,31±12,73	162,24±11,43	121,34±10,25
SSBG(нмоль/л)	513,42±30,24	510,23±24,62	524,23±22,78	530,87±30,73

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

нальних показників і плацентарних білків у 28–32 тиж. вагітності, варто акцентувати увагу на наявності початкових проявів ПД у пацієнток з ожирінням і МС, що корелює з високою частотою невиношування вагітності саме в цих групах.

На наступному етапі досліджень, у 32–36 тиж. вагітності, зміни щодо гормональних показників стали більш вираженими (табл. 3), що підтверджувалося у 2-й групі жінок зниженням вмісту Е2 і ПЛ при підвищенні рівня К (p<0,05), а в 3-й – додатковим зменшенням рівня Прл, ПГ, ХГ (p<0,05).

Зміни щодо вмісту плацентарних білків у 32–36 тиж. вагітності також мали виражений характер (табл. 4), але лише у 2-й (p<0,05) і 3-й (p<0,01) групах. Нами констатовано підвищення рівня α-ФП, ПАМГ, АМГФ, SSBG при одночасному зниженні SP1, з різним ступенем достовірності.

Характерною особливістю отриманих результатів гормональних досліджень у 36–40 тиж. вагітності (табл. 5) стала поява відмінностей між контрольною і 1-ю групою спостереження у вигляді зниження вмісту Е2 (p<0,05), що вказало на компенсований характер ПД. Водночас, у 2-й групі жінок гормональні зміни носили також достовірний характер і свідчили про наявність субкомпенсованої ПД при ожирінні I–II ступеня і МС, що підтверджувалося зниженням вмісту Е2, ПГ, Прл, ПЛ, ХГ при одночасному підвищенні рівня К (p<0,05). Аналогічні зміни вмісту гормональних показників, що вивчалися, були характерні також і для 3-ї групи спостереження, тільки з більшим ступенем достовірності (p<0,01, p<0,001), що вказа-

ло на декомпенсовану стадію ПД у вагітних з ожирінням III ступеня і МС.

На завершальному етапі досліджень у 36–40 тиж. відзначилися негативні зміни щодо вмісту плацентарних білків у жінок із ожирінням I–II ступеня і МС, а також із вищим ступенем достовірності – у вагітних із ожирінням III ступеня і МС, а саме збільшення α-ФП, ПАМГ, АМГФ, SSBG та зменшення SP1 (p<0,05; p<0,01, відповідно до груп спостереження) (табл. 6).

Оцінка клінічних даних визначила доцільність проведення аналізу перинатальних втрат у вагітних основної і контрольної груп. Так, у жінок 1-ї групи – із ожирінням I–II ступеня без ознак МС, мали місце одні передчасні пологи (1,9%), перинатальних втрат не було. У вагітних з ожирінням I–II ступеня і встановленим МС (2-а група) відбулося двоє передчасних пологів (5,4%), одні з яких (2,7%) закінчилися постнатальною летальністю у зв'язку з глибокою недоношеністю і респіраторним дистрес-синдромом. У групі жінок із III ступенем ожиріння і МС (3-я група) передчасні пологи мали місце у 2 (7,1%) жінок і закінчились двома випадками перинатальної (анте- і постнатальної) летальності. Сумарні перинатальні втрати склали 3 випадки. На відміну від основної групи, у вагітних групи контролю перинатальних втрат не відзначено.

Отже, клінічні спостереження і дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу на основі вивчення гормональних показників і плацентарних біл-

Таблиця 3

**Гормональні показники в обстежених пацієнток у 32–36 тижнів вагітності**

Показник	Групи жінок			
	контрольна n=53	основні		
		перша n=51	друга n=36	третя n=27
Е2 (нмоль/л)	796,81±53,75	788,73±47,27	693,41±47,31	604,12±37,24
ПГ (нмоль/л)	658,71±10,32	645,14±11,21	651,21±10,47	572,41±12,73
Прл (нмоль/л)	4435,31±219,43	4347,21±221,08	4512,27±220,09	3873,12±212,43
ПЛ (нмоль/л)	2851,34±151,24	2807,11±162,15	2215,23±158,09	2173,41±162,88
ХГ (нмоль/л)	292,52±21,73	287,44±17,33	285,14±12,31	221,14±14,87
К (нмоль/л)	1741,43±121,72	1783,14±102,81	1973,21±101,08	2327,41±102,73

Примітка: достовірність відносно контрольної групи – \*p<0,05; \*\*p<0,01.

Таблиця 4

**Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток у 32–36 тижнів вагітності**

Показник	Групи жінок			
	контрольна n=53	основні		
		перша n=51	друга n=36	третя n=27
α-ФП(мкг/л)	159,98±10,22	162,73±11,31	221,83±12,08	222,73±11,83
ПАМГ(нг/мл)	13,62±1,25	14,21±1,31	18,22±1,62	25,73±1,88
АМГФ(нг/мл)	83,22±6,21	84,25±7,14	112,31±8,73	158,31±10,35
SP1(мкг/мл)	212,09±11,24	210,21±9,87	161,23±10,1	109,24±9,47
SSBG(нмоль/л)	576,23±20,18	582,73±22,79	591,47±24,83	678,83±26,74

Примітка: достовірність відносно контрольної групи — \*p<0,05; \*\*p<0,01.

Таблиця 5

**Гормональні показники в обстежених пацієнток у 36–40 тижнів вагітності**

Показник	Групи жінок			
	контрольна n=53	основні		
		перша n=50	друга n=35	третя n=26
E2 (нмоль/л)	989,21±51,73	887,24±47,21	739,24±31,75	607,21±27,3
ПГ (нмоль/л)	601,73±13,81	598,21±11,07	521,23±12,11	487,31±11,87
Прл (нмоль/л)	5231,14±310,73	5183,21±309,62	4524,14±310,4	4438,08±309,12
ПЛ (нмоль/л)	2423,12±164,91	2509,11±159,73	2085,21±152,1	1871,32±127,14
ХГ (нмоль/л)	359,71±17,14	355,43±15,81	307,13±10,21	244,21±11,08
К (нмоль/л)	1742,41±128,56	1809,12±130,21	2241,23±134,7	2873,21±127,41

Примітка: достовірність відносно контрольної групи — \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Таблиця 6

**Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток у 36–40 тижнів вагітності**

Показник	Групи жінок			
	контрольна n=50	основні		
		перша n=50	друга n=35	третя n=26
α-ФП (мкг/мл)	98,98±10,22	102,53±11,04	160,87±12,41	204,31±14,73
ПАМГ (мг/мл)	12,07±1,02	13,03±1,12	18,14±1,12	26,21±1,53
АМГФ (нг/мл)	67,41±6,13	68,22±6,14	93,71±5,84	128,31±10,14
SP1 (мкг/мл)	170,21±11,43	165,23±10,73	128,09±10,91	107,24±10,43
SSBG (нмоль/л)	451,63±35,08	472,09±33,21	568,21±27,12	712,08±31,21

Примітка: достовірність відносно контрольної групи — \*p<0,05; \*\*p<0,01.

ків підтверджують, що однією з причин перинатальних втрат вагітних є МС на тлі надлишкової маси тіла.

Як свідчать дані проведених досліджень, наявність супутнього ожиріння I–II ступеня специфічно не впливає на функціональний стан фетоплацентарного комплексу. При I–II ступені ожиріння зі встановленим МС ці зміни мають субкомпенсований характер, а при III ступені ожиріння і МС — декомпенсований. Отже, МС є істотним чинником ризику розвитку порушень з боку функціонального стану плаценти й плода. Цей ризик зростає зі збільшенням терміну вагітності та актуалізує необхідність удосконалення наявних лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

**Висновки**

1. У вагітних із невиношуванням на тлі надлишкової маси тіла і МС, починаючи з 28–32 тиж., відмічено достовірне зниження вмісту E2, концентрації ПГ, ПЛ і ХГ при одночасному збільшенні рівня К.

2. Встановлена наявність негативних змін щодо вмісту плацентарних білків із 28–32 тиж. вагітності в жінок із невиношуванням вагітності на тлі ожиріння і МС: збільшення α-ФП, ПАМГ, АМГФ, SSBG та зменшення SP1, що, своєю чергою, корелює з високою частотою недоношування вагітності й перинатальними втратами.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Артымук Н.В. Пищевое поведение и репродуктивные проблемы женщин с ожирением / Н.В. Артымук, Н.А. Крапивина, О.А. Тачкова // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 2. — С. 34–37.
2. Бенюк В.О. Сучасні аспекти безпечного материнства / В.О. Бенюк // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2006. — № 1. — С. 9–10.
3. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода: учеб. пос. / С.Л. Воскресенский. — Минск: Книжный дом, 2009. — 304 с.
4. Дубова Е.А. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторов в плаценте беременных с ожирением / Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Е.И. Боровкова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2011. — № 2. — С. 218–223.
5. Лук'янова О.М. Сучасні аспекти перинатології / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін, В.Є. Шашкевич // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 2 (27). — С. 205–207.
6. Макаров И.О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом / И.О. Макаров, Е.М. Шилев, Е.И. Боровкова // Рос. вест. акушера-гинеколога. — 2012. — № 12 (3). — С. 36–42.
7. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учеб. пос. / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева, Т.Г. Ковалева [и др.]. — СПб.: Нормед-Издат, 2000. — 32 с.
8. Потапов В.А. Экспериментальная модель хронической плацентарной недостаточности / В.А. Потапов, И.С. Гарагуля, М.В. Медведев // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. пр. — Київ; Луганськ, 2003. — Вип.10. — С. 111–115.



**Особенности состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с невынашиванием беременности на фоне избыточной массы тела и метаболического синдрома**

**Е.А. Дындарь, В.А. Бениук**

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

**Цель** — изучить функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у женщин с невынашиванием беременности на фоне избыточной массы тела и метаболического синдрома.

**Пациенты и методы.** Проведено обследование 169 беременных. Основную группу составили 116 женщин с невынашиванием беременности, которые были распределены на группы в зависимости от индекса массы тела и наличия метаболического синдрома. Контрольную группу составили 53 женщины, которые рожали впервые и не имели в анамнезе экстрагенитальной патологии. У всех беременных определяли в периферической крови содержание гормонов и плацентарных белков путем иммуноферментного анализа с использованием тест-систем. Оценка исследуемых параметров осуществлялась после 28 нед. беременности, поскольку к этому сроку не было достоверных отличий между контрольной и основными группами ( $p > 0,05$ ).

**Результаты.** У беременных с невынашиванием на фоне избыточной массы тела и метаболического синдрома, начиная с 28–32 нед., отмечено достоверное снижение содержания  $E_2$ , концентрации прогестерона, плацентарного лактогена, хорионического гонадотропина, при одновременном повышении уровня кортизола. Установлено наличие негативных изменений относительно содержания плацентарных белков с 28–32 нед. беременности у женщин с невынашиванием беременности на фоне ожирения и метаболического синдрома: увеличение  $\alpha$ -ФП, ПАМГ, АМГФ, SSBG и уменьшение SP1, что, в свою очередь, коррелирует с высокой частотой невынашивания беременности и перинатальными потерями.

**Выводы.** Метаболический синдром является существенным фактором риска развития нарушений со стороны функционального состояния плаценты и плода. Этот риск растет с увеличением срока беременности и актуализирует необходимость усовершенствования имеющихся лечебно-профилактических и прогностических мероприятий.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание, ожирение, метаболический синдром, перинатальные потери.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):28-31;doi10.15574/PP.2015.61.28

**The features of the state of fetoplacental complex at women with miscarriage due to the overweight and metabolic syndrome**

**E.A. Dyndar', V.A. Benyuk**

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

**Objective** — to study the functional state of the fetoplacental complex at women with miscarriage due to the overweight and metabolic syndrome.

**Patients and methods.** The study involved 169 pregnant women. The study group consisted of 116 women with recurrent miscarriages, which were divided into groups according to body mass index and the presence of the metabolic syndrome. The control group consisted of 53 women who gave birth for the first time and did not have a history of extragenital pathology. In all pregnant women was determined the content of hormones and hormone proteins in the peripheral blood by the way of enzyme immunoassay with the use of the test system. Evaluation of the investigated parameters was carried out after 28 weeks of pregnancy, as for this time there were no significant differences between the control and the study group ( $p > 0.05$ ).

**Results.** In pregnant women with miscarriage due to the overweight and metabolic syndrome from the 28–32 weeks was marked a significant decrease of the  $E_2$  contents, concentrations of progesterone, placental lactogen, human chorionic gonadotropin at the simultaneous increasing of the levels of cortisol. The presence of negative changes in the regard to the content of placenta proteins from the 28–32 weeks of pregnancy in women with miscarriage due to the obesity and the metabolic syndrome is found: an increase of  $\alpha$ -FP, PAMG, AMGF, SSBG and reducing of SP1, which is, at the same time, correlates with a high frequency of miscarriage and perinatal losses.

**Conclusions.** Metabolic syndrome is a significant risk factor for violations of the functional state of the placenta and fetus. This risk increases with the duration of pregnancy and update the need of improvement of the existing medical and forecasting activities.

**Key words:** pregnancy, miscarriage, obesity, metabolic syndrome, perinatal loss.

---

**Сведения об авторах:**

**Дындарь Елена Анатольевна** — доц. каф. акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. В.Кучера, 7, Киевский городской родильный дом №3; тел. 044 4050251; e-mail: dyndar@ukr.net.

**Бениук Василий Алексеевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7, Киевский городской родильный дом №3; тел. (044) 4056033.

Статья поступила в редакцию 23.02.2015 г.

УДК 618.2/5+616-053.1+616-053.31:618.177-089.088.11:612.35

## В.В. Камінський<sup>1</sup>, О.І. Жданович<sup>2</sup>, О.Г. Бойчук<sup>1</sup>, Т.В. Коломійченко<sup>1</sup> **Особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода й новонародженого в жінки після програми ДРТ при функціональних порушеннях печінки**

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

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):32-35;doi10.15574/PP.2015.61.32

**Мета** — з'ясувати роль порушень гепатобіліарної системи у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із вагітністю після застосування ДРТ.

**Пацієнти та методи.** Проаналізовано 614 амбулаторних карт жінок, які звернулися з приводу лікування безпліддя і їм було застосовано програму ДРТ (запліднення *in vitro*). Із 614 розпочатих циклів вагітність наступила у 147 (23,9%) жінок (основна група). 50 вагітних жінок без непліддя в анамнезі склали контрольну групу. Для з'ясування ролі патології гепатобіліарної системи в розвитку порушень перебігу вагітності ми розділили 147 жінок, у яких вагітність настала після застосування ДРТ (основна група), на 2 підгрупи: 1-а — 18 вагітних із функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, 2-а — 129 вагітних після ДРТ без ознак функціональних порушень гепатобіліарної системи. До функціональних порушень ми віднесли наявність УЗД-ознак порушень печінки та біохімічних маркерів (трансамінази, лужна фосфатаза, білірубін).

**Результати.** Встановлено, що вагітність після ДРТ у жінок із функціональними розладами печінки має свої особливості: суттєво вища частота викиднів та завершених вагітностей, загрози передчасних пологів, ранніх гестозів, прееклампсії тяжкого ступеня та затримки росту плода. У пологах частіше була кровотеча, у післяпологовому періоді — гнійно-септичні ускладнення та пізня кровотеча. Майже 40% дітей народились у стані асфіксії, причому у 11,1% спостерігався тяжкий її ступінь, третина цих дітей була недоношеними й 40,0% мали ознаки гіпотрофії, а в 66,7% був порушеним перебіг ранньої неонатальної адаптації. Вищою була й перинатальна смертність.

**Висновки.** Наявність функціональних розладів печінки в жінок з непліддям відіграє певну роль у виношуванні вагітності після ДРТ, виникненні її ускладнень, негативних наслідках для жінки та новонародженої дитини, конкретні механізми чого потребують більш детального дослідження для розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** непліддя, допоміжні репродуктивні технології, захворювання печінки, вагітність, новонароджений.

### Вступ

Зазвичай усі проблеми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) умовно поділяють на дві групи: проблеми репродуктивного циклу та проблеми виношування вагітності після ДРТ [6]. При цьому практично не розглядаються питання особливостей такої вагітності, стану плода та новонародженого, стану здоров'я жінки після вагітності.

Стан репродуктивного здоров'я жінки обумовлений різноманітними факторами, серед яких значне місце посідають екстрагенітальні захворювання, зокрема, патологія гепатобіліарної системи, що на сьогодні визнається багатьма авторами, проте конкретні механізми мало вивчені й не до кінця визначені [1]. Є окремі дані про вплив патології печінки на успішність лікування безпліддя, з іншого боку, відомий також негативний вплив на печінку гормональної та іншої терапії, яка застосовується в програмах лікування безпліддя [3, 4, 7].

Найбільш вивченою є проблема «захворювання печінки і вагітність» [2, 5, 8], хоча більшість досліджень присвячена клінічним аспектам проблеми, а конкретні патогенетичні механізми акушерських і перинатальних порушень лишаються не до кінця визначеними. Питання умов настання, збереження, перебігу, перинатальних аспектів вагітності в жінок із гепатобіліарною патологією, які потребують застосування методів ДРТ, практично не висвітлені.

Актуальність цієї проблеми обумовлена широким розповсюдженням патології гепатобіліарної системи в жінок; великою частотою розвитку хронічних форм; наявністю захворювань із мінімальними й стертими клінічними проявами; труднощами специфічної діагностики; збільшенням антропогенних навантажень.

**Мета** роботи — з'ясувати роль порушень гепатобіліарної системи у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із вагітністю після застосування ДРТ.

### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано 614 амбулаторних карт жінок, які звернулися з приводу лікування безпліддя і їм було призначено і проведено застосування програми ДРТ (запліднення *in vitro*). Із 614 розпочатих циклів вагітність наступила у 147 (23,9%) жінок (основна група). 50 вагітних жінок без непліддя в анамнезі склали контрольну групу.

Для з'ясування ролі патології гепатобіліарної системи в розвитку порушень перебігу вагітності ми розділили 147 жінок, у яких вагітність настала після застосування ДРТ (основна група), на 2 підгрупи: 1-а — 18 вагітних із функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, 2-а — 129 вагітних після ДРТ без ознак функціональних порушень гепатобіліарної системи. До функціональних порушень ми віднесли наявність УЗД-ознак порушень печінки та біохімічних маркерів (трансамінази, лужна фосфатаза, білірубін).

### Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з даних таблиці 1, у вагітних жінок із непліддям в анамнезі (після застосування ДРТ) перебіг I половини вагітності достовірно частіше був ускладненим порівняно з таким у вагітних контрольної групи (без непліддя в анамнезі). Найчастіше відмічалася загроза переривання вагітності (41,2% та 31,8% у жінок 1-ї та 2-ї групи проти 10,0% у жінок контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Причому частота ускладнення не відрізнялася в жінок основних груп, оскільки втрати вагітності є загальною проблемою ДРТ. У вагітних із функціональними розладами печінки суттєво вища частота викиднів і завершених вагітностей, що також характерно при застосуванні репродуктивних технологій. Частота ранніх гестозів у жінок 1-ї групи суттєво вища не тільки відносно жінок контрольної групи, але й порівняно з вагітними 2-ї групи

Таблиця 1

**Ускладнення перебігу I половини вагітності в обстежених жінок, абс. (%)**

Показник	Вагітні після ДРТ		Контрольна група, n=50
	1-а, n=18	2-а, n=129	
Ранній гестоз	6 (33,3)*^	18 (14,0)	4 (8,0)
Викидень, завмерла вагітність	3 (16,7)*	8 (6,2)	1 (2,0)
Загроза переривання вагітності	7 (41,2)*	41 (31,8)*	5 (10,0)
Анемія	4 (22,2)	22 (17,1)	7 (14,0)

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показника вагітних без непліддя в анамнезі (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника вагітних після ДРТ без гепатобіліарної патології (p<0,05).

Таблиця 2

**Ускладнення перебігу II половини вагітності в обстежених жінок, абс. (%)**

Показник	Вагітні після ДРТ		Контрольна група, n=50
	1-а, n=18	2-а, n=129	
Загроза передчасних пологів	8 (47,1)*^	35 (27,1)*	3 (6,0)
Завмерла вагітність	2 (11,1)*	5 (3,8)	-
Плацентарна недостатність	8 (47,1)*	45 (34,9)*	4 (8,0)
Анемія	6 (33,3)*	29 (22,5)	9 (18,0)
Дистрес плода	6 (33,3)*	34 (26,4)*	2 (4,0)
Преєклампсія	6 (33,3)*^	21 (16,3)*	2 (4,0)
легкого ступеня	2 (11,1)	18 (14,0)*	2 (4,0)
тяжкого ступеня	4 (22,2)*^	3 (2,3)	-
ЗРП	6 (33,3)*^	22 (17,1)*	1 (2,0)
Маловоддя	1 (5,6)	4 (3,1)	1 (2,0)
Багатоводдя	1 (5,6)	3 (2,3)	1 (2,0)

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показника вагітних без непліддя в анамнезі (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника вагітних після ДРТ без гепатобіліарної патології (p<0,05).

(33,3 проти 14,0%, p<0,05), що може бути пов'язано саме з наявністю розладів печінки.

Багатоплідна вагітність була у 3 (16,7%) жінок 1-ї групи та 17 (13,2%) – 2-ї групи.

Перебіг II половини вагітності в жінок основних груп також був ускладненим (табл. 2). У вагітних після ДРТ обох груп була закономірно високою частота завмерлих вагітностей та загрози передчасних пологів. Майже в половині жінок 1-ї групи та третині 2-ї групи спостерігалась плацентарна недостатність і відповідно висока частота затримки росту плода (ЗРП), яка в жінок 1-ї групи перевищувала у 2 рази показник жінок 2-ї групи (33,3% проти 17,1%, p<0,05).

У третині жінок 1-ї групи та чверті 2-ї групи діагностувався дистрес плода (33,3% та 26,4% відповідно проти 4,0% у жінок без непліддя в анамнезі, p<0,05). Частота анемії ускладнювала II половину вагітності в 6 (33,3%) жінок із функціональними розладами печінки проти 9 (18,0%) жінок контрольної групи (p<0,05). Звертає на себе увагу висока частота преєклампсії – одного з найнебезпечніших ускладнень вагітності. Причому в 4 (22,2%)

жінок із розладами гепатобіліарної системи відмічалася преєклампсія тяжкого ступеня, що майже в 10 разів перевищувало частоту таких випадків у жінок 2-ї групи, тобто з високою ймовірністю обумовлено саме незадовільним станом печінки.

Аналіз частоти ускладнень у пологах жінок обстежених груп (табл. 3) показав закономірно високий відсоток застосування операції кесаревого розтину в жінок після ДРТ (66,7% та 58,1% відповідно в жінок 1-ї та 2-ї групи проти 7,0% у жінок контрольної групи, p<0,05). Достовірно вищою у жінок після ДРТ була частота передчасних пологів і дистресу плода (38,9% та 31,0% у жінок 1-ї та 2-ї групи проти 10,0% у жінок контрольної групи, p<0,05). Слід відмітити високу частоту крововтрат у пологах у жінок 1-ї групи (27,8% проти 10,9% та 4,0% у жінок 2-ї та контрольної груп, p<0,05).

Фактори, що обумовили особливості перебігу вагітності та пологів, приводили до розвитку ускладнень і в післяпологовому періоді в жінок основних груп (табл. 4). Підвищувалася частота порушень інволюції матки та гнійно-септичних ускладнень. На відміну від жінок кон-

Таблиця 3

**Частота ускладнень у пологах в обстежених жінок, абс. (%)**

Показник	Вагітні після ДРТ		Контрольна група, n=50
	1-а, n=18	2-а, n=129	
Кесарів розтин	12 (66,7)*	75 (58,1)*	14 (7,0)
Передчасні пологи	4 (22,2)*	14 (10,9)*	1 (2,0)
Передчасний вилів навколоплодових вод	4 (22,2)	22 (17,1)	6 (12,0)
Тривалість безводного проміжку понад 8 год.	3 (16,7)	19 (14,7)*	3 (6,0)
Слабкість пологової діяльності	3 (16,7)	28 (21,7)	9 (18,0)
Швидкі (стрімкі) пологи	1 (5,6)	3 (2,3)	2 (4,0)
Епізіотомія	5 (27,8)	35 (27,1)	10 (20,0)
Дистрес плода в пологах	7 (38,9)*	40 (31,0)*	5 (10,0)
Кровотеча >0,5% маси тіла	5 (27,8)*^	14 (10,9)	2 (4,0)
Оповиття пуповиною	6 (33,3)*^	19 (14,7)	5 (10,0)

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показника вагітних без непліддя в анамнезі (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника вагітних після ДРТ без гепатобіліарної патології (p<0,05).

Таблиця 4

Частота ускладнень післяпологового періоду, абс. (%)

Показник	Вагітні після ДРТ		Контрольна група, n=50
	1-а, n=18	2-а, n=129	
Порушення інволюції матки	3 (16,7)	15 (11,6)*	2 (4,0)
Порушення лактації	3 (16,7)	14 (10,9)	3 (6,0)
Гнійно-септичні ускладнення	2 (11,1)	10 (7,8)*	1 (2,0)
Пізня кровотеча	3 (16,7)	7 (5,4)	-

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показника вагітних без непліддя в анамнезі (p<0,05).

Таблиця 5

Показники стану новонароджених, абс. (%)

Показник	Діти від матерів після ДРТ		Контрольна група, n=49
	1-а, n=15	2-а, n=126	
Недоношеність	5 (33,3)*^	18 (14,3)*	1 (2,0)
Гіпотрофія	6 (40,0)*^	29 (23,0)*	3 (6,1)
Втрата маси тіла понад 10%	7 (46,7)*	41 (32,5)*	1 (2,0)
Пізнє прикладання до грудей	7 (46,7)*^	35 (27,8)*	2 (4,1)
Порушення періоду адаптації	10 (66,7)*^	46 (36,5)*	3 (6,1)

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показника дітей контрольної групи (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника дітей жінок без гепатобіліарної патології, вагітність в яких настала після ДРТ (p<0,05).

трольної групи, в жінок основних груп спостерігались пізні кровотечі, причому їх частота у жінок 1-ї групи була у 3 рази вищою відносно жінок 1-ї групи.

Живими народились 15 дітей у жінок 1-ї групи (2 – двійні), 126 дітей (10 двійень) – 2-ї групи і 49 дітей – у жінок контрольної групи. При народженні стан майже всіх дітей контрольної групи оцінювався як задовільний і лише у 4,0% дітей спостерігалась асфіксія помірного ступеня (рис.). Натомість, 27,9% дітей жінок 2-ї групи та 38,9% 1-ї групи народились у стані асфіксії, причому в жінок із функціональними розладами гепатобіліарної системи частка дітей, що народились у стані тяжкої асфіксії, була більшою майже у п'ять разів.

Недоношеними була третина дітей 1-ї групи (табл. 5), що достовірно перевищувало частку недоношених не тільки в контрольній групі, але й серед дітей від жінок після ДРТ без ознак гепатобіліарної патології (p<0,05). Ще більша частина дітей мала ознаки гіпотрофії, що обумовлювалося як недоношеністю, так і ЗРП, як наслідок, діти від матерів основних груп пізно прикладались до грудей. Більш ніж у 60% дітей 1-ї групи мали місце порушення періоду неонатальної адаптації (66,7% проти 36,5% та 6,1% відповідно дітей від матерів 2-ї та контрольної групи, p<0,05).

У ранньому неонатальному періоді померла 1 дитина з 1-ї та 3 – з 2-ї групи, тобто неонатальна смертність складала 66,7% та 11,5%. Загальна перинатальна смертність (з урахуванням антенатальної загибелі плода) складала відповідно 166,7% та 58,8%.

## Висновки

Проведений ретроспективний аналіз встановив, що перебіг вагітності після застосування програм ДРТ достовірно частіше був ускладненим порівняно з таким у жінок без непліддя в анамнезі. При цьому вагітність після ДРТ у жінок з функціональними розладами печінки мала свої особливості: суттєво вища частота викиднів та замерлих вагітностей, загрози передчасних пологів, ранніх гестозів, прееклампсії тяжкого ступеня та ЗРП. У пологах частіше відмічалась кровотеча, у післяпологовому періоді – гнійно-септичні ускладнення та пізня кровотеча. Майже

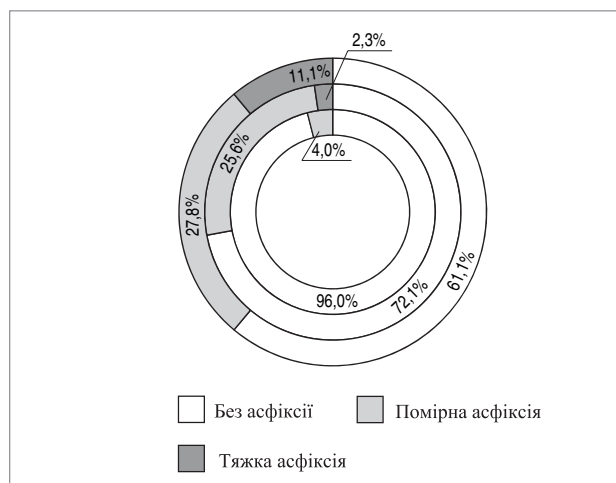


Рис. Розподіл дітей на групи за станом при народженні, % (внутрішнє кільце – контрольна група, наступне – 2-а група, зовнішнє – 1-а група)

40% дітей у цих жінок народились у стані асфіксії, причому в 11,1% новонароджених відмічався тяжкий її ступінь, третина цих дітей була недоношеними і 40,0% мали ознаки гіпотрофії, майже половина дітей пізно прикладалась до грудей, а в 66,7% був порушеним перебіг ранньої неонатальної адаптації. Вищою була і перинатальна смертність.

Таким чином, наявність функціональних розладів печінки в жінок із непліддям відіграє певну роль у виникненні ускладнень, негативних наслідках для жінки та новонародженої дитини, конкретні механізми чого потребують більш детального дослідження для розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів.

Функціональне навантаження на скомпрометовану печінку під час програми ДРТ та подальшої вагітності може призвести до незворотних змін гепатобіліарної системи та порушення соматичного здоров'я жінки, що потребує катаместичних досліджень.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дубоссарская Ю.А. Патология гепатобилиарной системы в практике гинеколога / Ю.А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 3 (30). — С. 12—19.
2. Игнатова Т.М. Заболевания печени у беременных / Т.М. Игнатова // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2009. — № 2. — С. 88—93.
3. Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов / А.Н. Караченцев // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 6. — С. 20—25.
4. Нарушение функции печени у пациентки с синдромом гиперстимуляции яичников / Т.А. Назаренко, И.Е. Корнеева, М.Ю. Соколова, А.А. Аксененко // Проблемы репродукции. — 2009. — № 3. — С. 70—73.
5. Особливості етіології та патогенезу внутрішньопечінкового холестазу вагітних / О.І. Федів, С.В. Вірста, Н.С. Спащук, Т.В. Заболотна // Клінічна та експериментальна патологія. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 197—200.
6. Рудакова Е.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е.Б. Рудакова, И.В. Бесман // Лечащий врач. — 2010. — № 3. — С. 46—48.
7. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения / З.Р. Кантемирова, А.М. Торчинов, Т.А. Жигулина [и др.] // Лечащий врач. — 2003. — № 10. — С. 18—20.
8. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update / Y. Bacq // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2011. — № 35. — P. 182—193.

### Особенности течения беременности, родов, состояние плода и новорожденного у женщины после программы ВРТ при функциональных нарушениях печени

**В.В. Каминский<sup>1</sup>, А.И. Жданович<sup>2</sup>, А.Г. Бойчук<sup>1</sup>, Т.В. Коломийченко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

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

Цель — выявить роль нарушений гепатобилиарной системы в возникновении акушерских и перинатальных осложнений у женщин с беременностью после применения ВРТ.

Пациенты и методы. Проанализированы 614 амбулаторных карт женщин, которые обратились по поводу лечения бесплодия и им была применена программа ВРТ (оплодотворение in vitro). Из 614 начатых циклов беременность наступила у 147 (23,9%) женщин (основная группа). 50 беременных без проблем в возникновении беременности в анамнезе составили контрольную группу. Для определения роли патологии гепатобилиарной системы в развитии нарушений течения беременности мы распределили 147 женщин, у которых беременность наступила после применения ВРТ (основная группа), на 2 подгруппы: 1-а — 18 беременных с функциональными нарушениями гепатобилиарной системы, 2-а — 129 беременных после ВРТ без признаков функциональных нарушений гепатобилиарной системы. К функциональным нарушениям мы отнесли наличие УЗИ-признаков нарушений печени и биохимических маркеров (трансаминазы, лужная фосфатаза, билирубин).

Результаты. Установлено, что беременность после ВРТ у женщин с функциональными расстройствами печени имеет свои особенности: существенно выше частота выкидышей и замерших беременностей, угрозы преждевременных родов, ранних гестозов, преэклампсии тяжелой степени и задержки роста плода. В родах чаще отмечались кровотечения, в послеродовом периоде — гнойно-септические осложнения и поздние кровотечения. Почти 40% детей родились в состоянии асфиксии, причем у 11,1% отмечена тяжелая ее степень, треть этих детей была недоношенными и 40,0% имели признаки гипотрофии, а у 66,7% было нарушено течение ранней неонатальной адаптации. Выше была и перинатальная смертность. Выводы. Наличие функциональных расстройств печени у женщин с бесплодием играет определенную роль в вынашивании беременности после ВРТ, возникновении ее осложнений, негативных последствиях для женщины и новорожденного ребенка, конкретные механизмы чего требуют более детального исследования для разработки патогенетически обоснованной системы лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, заболевания печени, беременность, новорожденный.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):32-35;doi10.15574/PP.2015.61.32

### The features of the course of pregnancy, childbirth, fetus and newborn state in women after ART program during the functional disorders of the liver

**V.V. Kaminsky<sup>1</sup>, A.I. Zhdanovich<sup>2</sup>, O.G. Boychuk<sup>1</sup>, T.V. Kolomyichenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev

<sup>2</sup> State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

**Objective** — to find out the role of disorders of the hepatobiliary system in appearance of obstetric and perinatal complications in pregnant women after application of ART.

**Patients and methods.** A total of 614 outpatient medical records, who have appealed for the treatment of infertility and for whom was an applied ART program (fertilization in vitro) is analyzed. The onset of pregnancy was marked in 147 (23.9%) of women from the 614 started cycles (study group). A total of 50 pregnant women without problems in the event of pregnancy in history consisted of the control group. For the determination of the role of the pathology of the hepatobiliary system in the development of disorders of pregnancy, we assigned 147 women whose pregnancy occurred after the application of ART (study group), they were divided into 2 subgroups: 1-a — 18 pregnant women with functional disorders of the hepatobiliary system and 2-a — 129 pregnant women after ART without signs of functional disorders of the hepatobiliary system. The functional disturbances we qualified as the presence of ultrasound signs of liver disorders and biochemical markers (transaminases, alkaline phosphatase, bilirubin).

**Results.** It has been established that pregnancy after ART in women with functional disorders of the liver has its own characteristics such as: significantly higher frequency of miscarriage and missed abortion, preterm labor, early gestosis, severe pre-eclampsia and growth retardation. In childbirth more often was marked bleeding, in the postpartum period — pyo-septic complications and late bleeding. Almost 40% of children were born in a state of asphyxia, moreover, in 11.1% of cases was marked its severe degree, a third of these children were underweight and 40.0% had signs of malnutrition, while in 66.7% had been violation of the course of early neonatal adaptation. Also was found more height perinatal mortality.

**Conclusions.** The presence of functional disorders of the liver in women with infertility play a certain role in carrying a pregnancy after ART, the appearance of its complications, the negative consequences for the woman and the newborn child, the specific mechanisms that require more detailed studies for the development of pathogenetically substantiated treatment and preventive measures.

**Key words:** infertility, assisted reproductive technologies, liver diseases, pregnancy, newborn.

## Сведения об авторах:

**Каминский Вячеслав Владимирович** — чл.-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16.

**Жданович Алексей Игоревич** — д.мед.н., вед.н.с. отделения неонатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороди, 8.

**Бойчук Александра Григорьевна** — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии ГВУЗ «Ивано-Франковского национального медицинского университета».

**Коломийченко Татьяна Васильевна** — к.т.н., ст.н.с. НДЦ НМАПО им. П.Л. Шупика.

Статья поступила в редакцию 14.01.2015 г.

Вл.В. Подольський

## Клініко-епідеміологічна характеристика жінок фертильного віку з безпліддям — мешканок промислового регіону України

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):36-41;doi10.15574/PP.2015.61.36

**Мета** — надати клініко-епідеміологічну характеристику жінок фертильного віку з безпліддям — мешканок промислового регіону України.

**Пацієнти та методи.** Клініко-епідеміологічні дослідження проведено в популяції жінок фертильного віку — мешканок Дніпровського району м. Києва, який був обраний як такий, що відповідає типовому промислового регіону України. Обстежено 1000 жінок. Для проведення клініко-епідеміологічних досліджень створено спеціальну програму та розроблено анкету «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку». Клініко-епідеміологічні дослідження носили характер популяційних, кагортних, проспективних досліджень. Статистична обробка проводилася за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ та SigmaPlot® 13.0. Достовірність даних для незалежних вибірок вираховувалася із застосуванням одновибіркового t-критерію Стьюдента. Рівень довіри при обчисленні довірчих інтервалів проводився за методом нормального розподілу Вальда.

**Результати.** Проблема жіночого безпліддя є актуальною для жінок фертильного віку — мешканок Дніпровського району м. Києва і для м. Києва в цілому, при цьому частота безпліддя в обстежених жінок становить 2,4% на 1000 жінок, що дещо перевищує середній показник за даними офіційної статистики (2,2% на 1000 жінок). Серед соціальних факторів у жінок із безпліддям — мешканок промислового регіону України звертає на себе увагу молодий вік жінок. За сімейним станом жінки були з благополучних родин, мали переважно вищу освіту і за соціальним станом були робітницями та службовцями. Гінекологічні захворювання та стани, які можна розглядати як фактори ризику виникнення безпліддя, траплялись в обстежених жінок у значній кількості. У жінок із безпліддям часто спостерігалися клінічні прояви порушень вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

**Висновки.** Проведені клініко-епідеміологічні дослідження дали змогу з'ясувати реальну частоту і структуру безпліддя в популяції жінок фертильного віку і визначити фактори, які приводять до безпліддя.

**Ключові слова:** клініко-епідеміологічні дослідження, жінки фертильного віку, безпліддя, фактори ризику.

### Вступ

Бажання реалізувати свою природну, дітородну функцію притаманне більшості жінок фертильного віку (ЖФВ). Однак у деяких випадках перенесені жінками гінекологічні захворювання та інші фактори можуть призводити до порушення репродуктивного здоров'я (ПРЗ), яке проявляється безпліддям [4, 5, 8].

За даними офіційної статистики, в Україні частота безпліддя становить серед жінок 3–3,5 на 1000, а серед чоловіків — 0,3–0,4, проте в різних регіонах України цей показник збільшується від 8–20% сімей, в яких виникає проблема безпліддя. Безплідний шлюб є соціальною проблемою, яка проявляється в зниженні соціальної активності, працездатності населення. Ця проблема має і психологічні аспекти, оскільки ненастання вагітності значно турбує жінку, а сімейні стосунки стають нестійкими [4, 7].

Серед найбільш поширених причин виникнення безпліддя до 25% займають хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗЗСО). На тлі ХЗЗСО виникають зміни в ендокринній системі, які вже є факторами ендокринної безплідності [3, 4, 5, 9]. Останні 10-річчя знаменувались значними досягненнями в діагностиці та лікуванні безпліддя, поширився арсенал можливості ендокринних обстежень, дослідження характеру менструальної функції жінок із визначенням рівня статевих гормонів, а ультразвукове дослідження (УЗД) і доплерографічне дослідження дають змогу з'ясувати процеси фолікулогенезу та морфофункціонального стану органів репродуктивної системи жінок. Впроваджені в роботу гінекологічних стаціонарів ендокринологічні методи діагностики ще більше розширили можливість діагностувати та лікувати безпліддя з використанням малоінвазивних хірургічних втручань [1, 6, 10].

Серед ПРЗ безпліддя посідає одне з провідних місць. Крім зазначених причин виникнення безпліддя, важливе значення мають аборти, оскільки частота ускладнень після цієї операції, які можуть призводити до безпліддя, залишається значною.

Роботи вітчизняних вчених [4, 6, 8, 11] доводять, що на сьогодні немає можливості виділити єдиного механізму формування безпліддя, при цьому виявлені групи факторів, що призводять до безпліддя в різного контингенту жінок. Слід зазначити, що причини виникнення безпліддя різноманітні. ВООЗ виділяє такі основні причини: ендокринні, до яких відносяться: синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), недостатність лютеїнової фази, гіперпролактинемія, гіперандрогенія та захворювання щитоподібної залози, які супроводжуються гіпо- та гіпертиреозом. Наступна група причин — це імунологічні, трубно-перитонеальні, патологія матки, ендометріоз та ідеопатичне безпліддя [2, 3, 12, 13].

Зважаючи на вищезазначене, важливим є з'ясування реальних показників частоти та структури безпліддя та факторів ризику виникнення безпліддя у ЖФВ, що може бути виконане завдяки проведенню клініко-епідеміологічних досліджень у популяції ЖФВ.

**Мета** роботи — надати клініко-епідеміологічну характеристику ЖФВ із безпліддям — мешканок промислового регіону України.

### Матеріали та методи дослідження

Клініко-епідеміологічні дослідження проведено в популяції ЖФВ із метою з'ясування частоти і структури ПРЗ у Дніпровському районі м. Києва, який був обраний як такий, що відповідає типовому промислового регіону України. Обстежено 1000 ЖФВ — мешканок Дніпровського району м. Києва. Для проведення клініко-епідеміологічних досліджень створено спеціальну програму та розроблено анкету «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку». Анкета надрукована друкарським способом, у вигляді брошури і містить III розділи: «Анкета-запитник», «Ваша родина» і «Анкета — лікарське інтерв'ю». Анкети розповсюджувались серед ЖФВ — мешканок Дніпровського району м. Києва для заповнення. Із заповненою анкетою жінки запрошувались на прийом до лікаря, де заповнювалась частина анкети

Таблиця 1

Розподіл обстежених жінок фертильного віку з різними формами безпліддя за віком

Вік жінок, роки	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
15–19	1	4,2 (3,8–12,2)	-	-
1	2	3	4	5
20–25	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
26–30	8	33,3 (14,5–52,2)	2	8,3 (2,7–19,4)
31–35	3	12,5 (0,7–25,7)	5	20,8 (4,6–37,1)
36–40	2	8,3 (2,7–19,4)	-	-
41–45	-	-	-	-
46–49	-	-	-	-
Достовірність вибірки, p	p=0,0307			

Таблиця 2

Розподіл жінок фертильного віку з різними формами безпліддя за сімейним станом

Сімейний стан	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
Благополучна родина	6	25,0 (7,7–42,3)	5	20,8 (4,6–37,1)
Неблагополучна родина	5	20,8 (4,6–37,1)	-	-
Неповна сім'я	4	16,7 (1,8–31,6)	3	12,5 (0,7–25,7)
Члени родини, що були засуджені	1	4,2 (3,8–12,2)	-	-
Достовірність вибірки, p	p=0,0171			

«Лікарське інтерв'ю», проводився огляд лікаря та спеціальні дослідження.

Клініко-епідеміологічні дослідження носили характер популяційних, кагортичних, проспективних досліджень. Визначення популяції ЖФВ та індивідуальна робота з кожною жінкою проводилась згідно з наявними методиками проведення клініко-епідеміологічних досліджень та з дотриманням принципів біоетики.

Уся отримана інформація заносилася в паперові носії інформації, надалі вносились у пам'ять комп'ютера, що дало змогу створити комп'ютерну базу даних на обстежених жінок і провести подальший аналіз результатів досліджень.

Статистична обробка проводилася за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ та SigmaPlot® 13.0. Достовірність даних для незалежних вибірок вираховувалася із застосуванням одновибіркового t-критерію Стьюдента. Рівень довіри при обчисленні довірчих інтервалів проводився за методом нормального розподілу Вальда.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати клініко-епідеміологічних досліджень показали, що частота безпліддя на 1000 ЖФВ у досліджуваному районі становила 24,0 (2,4%).

За даними офіційної статистики, частота безпліддя у ЖФВ (на 1000 жінок) у Дніпровському районі м. Києва в середньому за 5 років становила 22,76 і не значно відрізнялася від такого показника по м. Києву, який становив 22,06. Найменшим цей показник у Дніпровському районі був у 2009 р. і становив 19,66 проти найбільшого в 2013 р. – 25,68. Також тенденція збільшення частоти безпліддя спостерігалася в цілому по м. Києву, де ці показники в 2009 р. були найменшими і збільшились у 2013 р. (відповідно – 21,01 і 23,04).

В абсолютних числах середній показник кількості жінок із безпліддям у Дніпровському районі м. Києва за 5 років становив 358,8, а по м. Києву – 2760 жінок.

Аналіз цього показника засвідчив, що кількість жінок із безпліддям у Дніпровському районі м. Києва за 5 років збільшилась майже на 100 жінок, а по м. Києву – на 330 жінок.

У середньому за 5 років кількість вперше виявлених жінок із безпліддям становила 108,6 у Дніпровському районі, а по м. Києву – 866,4. Ці показники, з одного боку, свідчать про зростання кількості жіночої безплідності, а з

іншого – про поліпшення надання медичної допомоги щодо діагностики безпліддя у ЖФВ – мешканок як Дніпровського району м. Києва, так і по м. Києву в цілому.

Частота вперше виявленого безпліддя в Дніпровському районі м. Києва зросла з 93 випадків у 2009 р. до 121 випадку у 2013 р., а по м. Києву – відповідно з 809 до 903 випадків.

Середній показник за 5 років захворювання на безпліддя в Дніпровському районі м. Києва становив 6,89 на 100 000 населення, а по м. Києву – 34,64.

Таким чином, можна з певністю зазначити, що проблема жіночого безпліддя є актуальною для ЖФВ – мешканок Дніпровського району м. Києва та для м. Києва в цілому.

У результаті проведених клініко-епідеміологічних досліджень була виділена група ЖФВ, які мали ПРЗ у вигляді безпліддя. Серед цих жінок первинне безпліддя було у 16, а вторинне – у 8 жінок.

За віком це були молоді жінки (табл. 1), частіше у віковому діапазоні від 25–45 років.

Але найбільш часто безпліддя в жінок траплялось у віковій групі 26–30 років (33,3%), при цьому це були жінки з первинним безпліддям. Вторинне безпліддя частіше було в віковій групі 31–35 років (20,8%).

За сімейним станом (табл. 2) з благополучних родин була найбільша кількість жінок як з первинним безпліддям (25,0%), так і з вторинним безпліддям (20,8%). Звертає на себе увагу, що достатньо часто в жінок із первинним безпліддям була неблагополучна родина (20,8%) і неповна сім'я (16,7%).

Слід зазначити, що жінки як із первинним, так і вторинним безпліддям мали високий рівень освіти (табл. 3). З вищою освітою при первинному безплідді було 33,3% жінок, а при вторинному – 25,0%.

Найбільшу кількість жінок із первинним безпліддям за соціальним станом (табл. 4) становили жінки-службовці (25,0%) і робітниці (25,0%). При вторинному безплідді найбільшу групу склали жінки-службовці (12,5%).

У жінок із безпліддям відмічались зміни менструальної функції (табл. 5). Нерегулярний менструальний цикл (МЦ) був у 29,2% жінок із первинним безпліддям та у 8,3% жінок із вторинним безпліддям. Значні больові відчуття під час місячних мали 37,5% жінок із первинним безпліддям і 12,5% – із вторинним. Менструальна функція у 28,0% жінок із первинним безпліддям супроводжу-

Таблиця 3

**Розподіл жінок фертильного віку з різними формами безпліддя за рівнем освіти**

Рівень освіти	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
Вища	8	33,3 (14,5–52,2)	6	25,0 (7,7–42,3)
Незакінчена вища	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
Професійно-технічна	4	16,7 (1,8–31,6)	1	4,2 (3,8–12,2)
Середня	2	8,3 (2,7–19,4)	-	-
Незакінчена середня	-	-	-	-
Достовірність вибірки, p	p=0,0331			

Таблиця 4

**Розподіл обстежених жінок фертильного віку з різними формами безпліддя за соціальним станом**

Соціальний стан	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
Учні та студенти	-	-	-	-
Службовці	6	25,0 (7,7–42,3)	3	12,5 (0,7–25,7)
Робітниці	6	25,0 (7,7–42,3)	2	8,3 (2,7–19,4)
Домогосподарки	3	12,5 (0,7–25,7)	2	8,3 (2,7–19,4)
Безробітні	1	4,2 (3,8–12,2)	1	4,2 (3,8–12,2)
Достовірність вибірки, p	p=0,0235		p=0,00814	

Таблиця 5

**Показники менструальної функції у жінок фертильного віку з різними формами безпліддя**

Показники менструальної функції	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
Термін початку менструальної функції:				
- до 15 років;	7	29,2 (10,9–47,4)	5	20,8 (4,6–37,1)
- від 15 років	9	37,5 (18,1–56,9)	9	37,5 (18,1–56,9)
Тривалість МЦ, днів:				
- 21–25;	8	33,3 (14,5–52,2)	8	33,3 (14,5–52,2)
- 26–28;	6	25,0 (7,7–42,3)	7	29,2 (10,9–47,4)
- 29–35	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
Больові відчуття під час місячних:				
- незначний;	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
- помірний;	5	20,8 (4,6–37,1)	4	16,7 (1,8–31,6)
- значний	9	37,5 (18,1–56,9)	3	12,5 (0,7–25,7)
Циклічність менструальної функції:				
- регулярні;	9	37,5 (18,1–56,9)	7	29,2 (10,9–47,4)
- нерегулярні	7	29,2 (10,9–47,4)	2	8,3 (2,7–19,4)
Достовірність вибірки, p	p=0,001		p=0,001	

валася значною крововтратою, а у 28,0% жінок із вторинним – помірною, при цьому тривалість МЦ у межах 21–25 днів у жінок з обома видами безпліддя становила по 33,3%. Більше третини жінок із первинним і вторинним безпліддям відмічали пізній початок менструальної функції (37,5%).

Безумовно, що зміни менструальної функції в жінок із безпліддям віддзеркалювали стан репродуктивної системи та її захворювань у цих жінок (табл. 6). Найчастіше жінки з первинним (75,0%) і вторинним безпліддям (29,2%) страждали на ХЗЗСО, які, за нашими попередніми дослідженнями, є найбільш частим підґрунтям для розвитку безпліддя. Частим проявом (37,5%) ХЗЗСО в жінок із первинним безпліддям була ерозія шийки матки. Іншим захворюванням, що спричиняло не тільки

зміни менструальної функції, але й виникнення безпліддя, був СПКЯ, які зустрічалися у 50,0% жінок із первинним безпліддям та у 12,5% жінок із вторинним безпліддям. Лейоміома матки, як прояв порушень балансу статевих гормонів, зареєстрована нами у 8,3% жінок із первинним безпліддям і у 4,2% жінок із вторинним безпліддям.

Серед перенесених гінекологічних оперативних втручань (табл. 7) у жінок із безпліддям звертає на себе увагу висока частота артифіційних абортів у жінок із вторинним безпліддям (33,3%). Як результат перенесених гінекологічних захворювань у жінок із первинним безпліддям розвивались доброякісні кісти яєчників, з приводу чого ці жінки (20,8%) перенесли оперативні втручання.

Найбільшу давність безпліддя (табл. 8) до 2 років мали жінки з обома формами безпліддя (відповідно при

Таблиця 6

**Гінекологічні захворювання у жінок фертильного віку з різними формами безпліддя**

Нозологічні форми гінекологічних захворювань	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
ХЗЗСО	18	75,0 (57,7–92,3)	7	29,2 (10,9–47,4)
Ерозія шийки матки	9	37,5 (18,3–56,7)	2	8,3 (2,7–19,4)
Лейоміома матки	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
СПКЯ	12	50,0 (29,9–70,0)	3	12,5 (0,7–25,7)
Достовірність вибірки, p	p=0,0241		p=0,0450	



Таблиця 7

**Гінекологічні оперативні втручання перенесені жінками фертильного віку з різними формами безпліддя**

Оперативне втручання	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
Аборти штучні	-	-	8	33,3 (14,5–52,2)
Аборти самовільні	-	-	2	8,3 (2,7–19,4)
Апоплексія яєчників	2	8,3 (2,7–19,4)	-	-
Позаматкова вагітність	-	-	1	4,2 (3,8–12,2)
Доброякісні кісти яєчників	5	20,8 (4,6–37,1)	1	4,2 (3,8–12,2)
Консервативна міомектомія	1	4,2 (3,8–12,2)	-	-
Достовірність вибірки, p	p=0,031			

Таблиця 8

**Давність безпліддя в обстежених жінок фертильного віку**

Давність безпліддя, за роками	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
>1	5	20,8 (4,6–37,1)	3	12,5 (0,7–25,7)
до 2	8	33,3 (14,5–52,2)	3	12,5 (0,7–25,7)
3	2	8,3 (2,7–19,4)	2	8,3 (2,7–19,4)
5	1	4,2 (3,8–12,2)	-	-
>5	-	-	-	-
Достовірність вибірки, p	p=0,0427			

Таблиця 9

**Фактори безпліддя в обстежених жінок фертильного віку**

Фактори безпліддя	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Трубні	4	16,7 (1,8–31,6)	1	4,2 (3,8–12,2)
Трубно-перитонеальні	20	83,3 (68,4–98,2)	8	33,3 (14,5–52,2)
Маткові				
- ендокринні;	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
- сінехії;	-	-	-	-
- аномалії	-	-	-	-
Психогенні	12	50,0 (29,9–70,0)	4	16,7 (1,8–31,6)
Ідеопатичні (не виявлені)	1	4,2 (3,8–12,2)	-	-
Поєднані	20	83,3 (68,4–98,2)	8	33,3 (14,5–52,2)
Чоловічі	2	8,3 (2,7–19,4)	-	-
ХЗЗСО	18	75,0 (57,7–92,3)	7	29,2 (10,9–47,4)
СПКЯ	12	50,0 (29,9–70,0)	3	12,5 (0,7–25,7)
Ендометриоз	2	8,3 (2,7–19,4)	-	-
Лейоміома матки	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
Достовірність вибірки, p	p=0,004		p=0,00373	

Таблиця 10

**Екстрагенітальні захворювання в обстежених жінок фертильного віку з різними формами безпліддя**

Нозологічна форма екстрагенітальних захворювань	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
СДВНС	21	87,5 (74,3–100,7)	6	25,0 (7,7–42,3)
Захворювання шлунково-кишкового тракту:				
- гастрит;	3	12,5 (0,7–25,7)	2	8,3 (2,7–19,4)
- холецистит	5	20,8 (4,6–37,1)	2	8,3 (2,7–19,4)
Захворювання ЛОР-органів:				
- хронічний тонзиліт	12	50,0 (29,9–70,0)	5	20,8 (4,6–37,1)
Захворювання сечовидільної системи:				
- сечокам'яна хвороба;	2	8,3 (2,7–19,4)	1	4,2 (3,8–12,2)
- цистит	6	25,0 (7,8–42,3)	3	12,5 (0,7–25,3)
Достовірність вибірки, p	p=0,0194		p=0,00518	

первинному – 33,3%, при вторинному безплідді – 12,5%) та з давністю до 1 року (відповідно при первинному безплідді – 20,8%, при вторинному – 12,5%).

З'ясування факторів виникнення безпліддя у ЖФВ (табл. 9) дало змогу встановити наявність трубно-перитонеальних факторів при первинному (83,3%) і вторинному (33,3%) безплідді. Психогенні фактори безпліддя зустрічались при обох формах (відповідно 50,0% і 16,7%). Серед

гінекологічних захворювань причиною були ХЗЗСО (відповідно 75,0% і 29,2%) та СПКЯ (відповідно 50,0% і 12,5%). Фактори, що спричинили безпліддя у ЖФВ, частіше поєднувались при первинному (83,3%) і вторинному (33,3%) безплідді.

Серед екстрагенітальних захворювань (табл. 10) переважали соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (СДВНС) у 87,5% при первинному

Таблиця 11

**Шкідливі звички в жінок фертильного віку з різними формами безпліддя**

Вид шкідливих звичок	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
Тютюнокуріння	14	58,3 (38,6–78,1)	5	20,8 (4,6–37,1)
Надмірне вживання алкоголю	4	16,7 (1,8–31,6)	1	4,2 (3,8–12,2)
Надмірне вживання психотропних засобів і ліків	2	8,3 (2,7–19,4)	-	-

Таблиця 12

**Використання методів контрацепції в жінок фертильного віку з різними формами безпліддя**

Методи контрацепції	Кількість ЖФВ із різними формами безпліддя			
	первинне		вторинне	
	абс.	%	абс.	%
Бар'єрні	5	20,8 (4,6–37,1)	3	12,5 (0,7–25,7)
Внутрішньоматкові спіралі	2	8,3 (2,7–19,4)	2	8,3 (2,7–19,4)
Оральні	7	29,2 (10,9–47,4)	2	8,3 (2,7–19,4)
Не використовували	15	62,5 (43,1–81,9)	1	4,2 (3,8–12,2)
Достовірність вибірки, p	p=0,0399		p=0,00814	

безплідді, у 25,0% при вторинному, а також захворювання ЛОР-органів у вигляді хронічного тонзиліту, що складало при первинній формі 50,0% і при вторинній формі 20,8%. При обох формах безпліддя зустрічались також захворювання шлунково-кишкового тракту (при первинній формі хронічний холецистит – 20,8%, гастрит – 12,5%) і захворювання сечовидільної системи (цистит відповідно до форм – 25,0% і 12,5%).

Жінки з безпліддям мали шкідливі звички (табл. 11), серед яких переважали тютюнокуріння (при первинному безплідді – 58,3%, а при вторинному безплідді – 20,8%), 16,7% жінок із первинним непліддям могли надмірно вживати алкоголь.

Більшість жінок із первинним безпліддям (табл. 12) не використовували методи контрацепції (62,5%), використовували у своєму житті оральні контрацептиви 29,2% жінок, бар'єрні методи – 20,8%. Проте жінки з вторинним безпліддям протягом життя надавали перевагу бар'єрним методам (12,5%), оральним контрацептивам (8,3%) і внутрішньоматковим спіралям (8,3%).

Таким чином, проведені клініко-епідеміологічні дослідження дали змогу з'ясувати реальну частоту і структуру безпліддя в популяції ЖФВ і визначити фактори, які приводять до безпліддя.

**Висновки**

Можна з певністю зазначити, що проблема жіночого безпліддя є актуальною для ЖФВ – мешканок Дніпров-

ського району м. Києва і для м. Києва в цілому, при цьому частота безпліддя в обстежених жінок становить 2,4% на 1000 жінок, що дещо перевищує середній показник за даними офіційної статистики (2,2% на 1000 жінок).

Серед соціальних факторів у жінок із безпліддям – мешканок промислового регіону України звертає на себе увагу: молодий вік жінок (при первинному безплідді: 26–30 років – 33,3%, при вторинному: 31–35 років – 20,8%), за сімейним станом жінки були з благополучних родин (при первинному безплідді – 25,0%, при вторинному – 20,8%), жінки мали переважно вищу освіту (при первинному безплідді – 33,3%, при вторинному – 25,0%) і за соціальним станом були робітницями (при первинному безплідді – 25,0%, при вторинному – 8,3%) та службовцями (при первинному безплідді – 25,0%, при вторинному – 12,5%).

Гінекологічні захворювання та стани, які можна розглядати як фактори ризику виникнення безпліддя, траплялись в обстежених жінок у значній кількості. Серед них ХЗЗСО при первинному безплідді становили 75,0%, при вторинному – 23,2%; СПКЯ при первинному безплідді становив 50,0%, при вторинному – 12,5%; ерозія шийки матки при первинному безплідді – 37,5%, при вторинному – 8,3%; артифіційні аборти в жінок із вторинним безпліддям – 33,3%.

У жінок із безпліддям часто спостерігалися клінічні прояви порушень вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, частота яких у ЖФВ при первинному безплідді становила 87,5%, а при вторинному – 25,2%.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Адамян Л.В. Бесплодие у больных с тяжелыми формами эндометриоза и тактика восстановительного лечения / Л.В. Адамян // *Диагностика и лечение бесплодного брака*. — Москва, 1988. — С. 105—111.
- Бесплодный брак: руководство для врачей / под ред. В.И. Кулакова. — Москва: Гэотар-медиа, 2005. — 611 с.
- Давыдов С.Н. Трубно бесплодие / С.Н. Давыдов. — Москва: Медицина, 1977. — 160 с.
- Запорожан В.М. Основні компоненти мультифакторіальної безплідності у жінок / В.М. Запорожан, Р.В. Соболев // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. — 2003. — № 1. — С. 101—103.
- Іванюта Л.І. Неплідність у шлюбі (здобутки та перспективи) / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта. — Київ: ТОВ «Задруга», 2005. — 348 с.: іл. — Бібліогр.: с.310
- Организация системы оказания специализированной помощи бесплодным супружеским парам в Украине / В.К. Чайка, И.К. Акимова, М.В. Попова [и др.] // *Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии*. — Донецк: ООО Лебедь, 2003. — С. 108—109.
- Писарева С.П. Безплідний шлюб: роздуми та проблеми / С.П. Писарева, А.Г. Корнацька // *Нова медицина*. — 2005. — № 2 (19). — С. 16—21.
- Подольський В.В. Репродуктивне здоров'я жінок — важлива проблема сучасності // *Здоров'я жінчини*. — 2003. — № 1 (13). — С. 100—104.
- Резников А.Г. Эндокринное бесплодие и репродуктивные технологии / А.Г. Резников // *Вісник асоціації акушерів-гінекологів України*. — 2001. — № 3 (13). — С. 3—7.

10. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов / В.И. Кулаков, Т.А. Назаренко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 3. — С. 33—36.
11. Хроническая гиперандрогенная ановуляция: неадрьювантная антаандрогенная терапия и проведение циклов вспомогательных репродуктивных технологий с учетом тестирования на полиморфизм генов FSHR и ESR2: монография / В.М. Запорожан, О.М. Борис, О.Г. Резников, Н.Д. Носенко. — Київ, 2012. — 138 с.
12. Anate M. Anovulatory infertility: a report of four cases and literature review / M. Anate, A.W. Olatinwo // Niger. J. Med. — 2010. — Vol. 10, № 2. — P. 85—90.
13. Kramer H.M. Secondary infertility caused by the retention of fetal bones after an abortion: a case report / H.M. Kramer, J.P. Rhemrev // J. Med. Case Rep. — 2008. — Jun. 17; Vol. 2. — P. 208.

**Клинико-эпидемиологическая характеристика женщин фертильного возраста с бесплодием — жительниц промышленного региона Украины**

**Вл.В. Подольский**

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

**Цель** — представить клинико-эпидемиологическую характеристику женщин фертильного возраста с бесплодием — жительниц промышленного региона Украины.

**Пациенты и методы.** Клинико-эпидемиологические исследования проведены в популяции женщин фертильного возраста — жительниц Днепровского района г. Киева, который был избран как таковой, что отвечает типичному промышленному региону Украины. Обследовано 1000 женщин. Для проведения клинико-эпидемиологических исследований создана специальная программа и разработана анкета «Изучение состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста». Клинико-эпидемиологические исследования носили характер популяционных, когортных, проспективных исследований. Статистическая обработка проводилась с помощью прикладных программ MS<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 2003<sup>™</sup> и SigmaPlot<sup>®</sup> 13.0. Достоверность данных для независимых выборок высчитывалась с применением одновыборочного t-критерия Стьюдента. Уровень доверия при вычислении доверительных интервалов проводился по методу нормального распределения Вальда.

**Результаты.** Проблема женского бесплодия является актуальной для женщин фертильного возраста — жительниц Днепровского района г. Киева и для г. Киева в целом, при этом частота бесплодия у обследованных женщин составляет 2,4% на 1000 женщин, что немного превышает средний показатель по данным официальной статистики (2,2% на 1000 женщин). Среди социальных факторов у женщин с бесплодием — жительниц промышленного региона Украины сворачивает на себя внимание молодой возраст женщин. За семейным положением женщины были из благополучных семей, имели преимущественно высшее образование и за социальным состоянием были работницами и служащими. Гинекологические заболевания и состояния, которые можно рассматривать как факторы риска возникновения бесплодия, случались у обследованных женщин в значительном количестве. У женщин с бесплодием часто наблюдались клинические проявления нарушений вегетативного гомеостаза в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы.

**Выводы.** Проведенные клинико-эпидемиологические исследования дали возможность выяснить реальную частоту и структуру бесплодия у популяции женщин фертильного возраста и определить факторы, которые приводят к бесплодию.

**Ключевые слова:** клинико-эпидемиологические исследования, женщины фертильного возраста, бесплодие, факторы риска.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):36-41;doi10.15574/PP.2015.61.36

**Clinical and epidemiological characteristics of women of the fertile age with infertility, who are live in the industrial region of Ukraine**

**Vi.V. Podolsky**

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

**Objective** — to present the clinical and epidemiological characteristics of women of the fertile age with infertility, who are live in the industrial region of Ukraine.

**Patients and methods.** Clinical and epidemiological studies were conducted among the women of the fertile age of the Dniprovskiy district of the Kiev city, which was elected as corresponding to a typical industrial region of Ukraine. A total of 1000 women were under observation. With the aim of conduction of the clinical and epidemiological studies founded a special program and developed a questionnaire «Study of the reproductive health of women of the fertile age.» Clinical and epidemiological studies were in the nature of population, cohort and prospective studies. Statistical processing was performed with the use of application programs MS<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 2003<sup>™</sup> and SigmaPlot<sup>®</sup> 13.0. The accuracy of the data for independent samples was calculated with the use of the One-Sample Student t-test. The level of confidence in the calculation of confidence intervals was carried out by Wald normal distribution test.

**Results.** The problem of female infertility is an actual as for the women of fertile age of the Dniprovskiy district of the Kiev city so for the Kiev city in general, moreover the frequency of infertility in studying women was 2.4% per 1000 women, which is slightly higher than the average according to official statistics (2.2% per 1000 women). Among the social factors in women with infertility of the industrial region of Ukraine was marked the young age of the women. For marital status, women were from wealthy families, had mostly higher education and by the social status were workers and employees. Gynecological diseases and conditions that can be considered as risk factors of infertility cases occurred in studying women in a significant amount. In women with infertility were frequently observed clinical manifestations of disorders of vegetative homeostasis as a somatoform dysfunction of the autonomic nervous system.

**Conclusions.** Conduction of clinical and epidemiological studies allows to find out the actual frequency and structure of infertility in women of fertile age and to identify the factors that lead to infertility.

**Key words:** clinical and epidemiological studies, women of fertile age, infertility, risk factors.

**Сведения об авторах:**

**Подольский Владимир Васильевич** — к.мед.н., руководитель научной группы, ст.н.с., зав. отделения «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел. 484-40-64.

Статья поступила в редакцию 6.02.2015 г.

УДК618.3:618.14:612.1]-071:618.177-089.888.11

Л.Є. Туманова, О.О. Молчанова, О.В. Коломієць

## Кардіотокографічні та доплерометричні показники матково—плацентарно—плодового кровообігу у вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):42-45;doi10.15574/PP.2015.61.42

**Мета** — вивчити основні ультразвукові та кардіотокографічні показники для проведення оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ.

**Пацієнти та методи.** Для з'ясування частоти та особливостей кардіотокографічних та доплерометричних показників матково—плацентарно—плодового кровообігу обстежено 111 вагітних. Критерієм включення пацієнок в основні (I та II) групи була вагітність після ЕКЗ методом ІКСІ. I групи склали 40 вагітних із тільки чоловічим фактором безпліддя, II групи — 40 вагітних із поєднанням чоловічого та жіночого (трубно-перитонеального) факторів безпліддя. Контрольну групу склали 31 вагітна без соматичної та гінекологічної патології.

Усім вагітним проведено ультразвукове дослідження, що включало: фето-, плацентометрію; доплерометрію. Стан плода оцінено за допомогою кардіотокографії із застосуванням нестресового тесту.

**Результати.** Вивчення перебігу вагітності у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ залежно від причини безпліддя вказує на особливості формування і функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних II групи. Ці особливості характеризуються порушенням матково—плацентарно—плодової гемодинаміки — підвищенням індексів резистентності: у маткових артеріях — до  $0,73 \pm 0,03$ , артеріях пуповини — до  $0,68 \pm 0,02$ , басейні середньомозкової артерії — до  $0,81 \pm 0,02$ , що вказує на напруження компенсаторних реакцій та формування плацентарної недостатності.

**Висновки.** У вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ розвивається хронічна плацентарна дисфункція та дистрес плода. При зростанні терміну вагітності в них відбувається пригнічення функціональної активності та компенсаторних можливостей фетоплацентарної системи, що супроводжується зниженням матково—плацентарно—плодового кровообігу.

**Ключові слова:** безпліддя, ЕКЗ (ІКСІ), матково—плацентарно—плодовий кровообіг, доплерометрія, плацентометрія, кардіотокографія.

### Вступ

Проблема лікування безпліддя подружніх пар є однією з найважливіших у сучасній медицині. Допоміжні репродуктивні технології міцно посіли почесне місце в комплексі медичного лікування безпліддя [1, 6].

Актуальні завдання на сьогоднішній день такі: антенатальна профілактика та зниження перинатальної захворюваності й смертності. У вирішенні цієї проблеми важливе значення має діагностика і своєчасна терапія ускладнень під час вагітності, які негативно впливають як на стан матерів, так і на розвиток дітей, після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) методом цитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ІКСІ) [7, 14].

Головна роль у діагностиці акушерських і перинатальних ускладнень надається ультразвуковому дослідженню (УЗД) та кардіотокографії (КТГ). Одним із важливих напрямків використання УЗ-сканування в оцінці стану фетоплацентарної системи (ФПС) є фето- та плацентометрія, які дають змогу визначити наявність патологічних змін у плаценті та стан плода.

### Матеріали та методи дослідження

З метою з'ясування частоти та особливостей КТГ і доплерометричних показників матково—плацентарно—плодового кровообігу обстежено 111 вагітну. Критерієм включення пацієнок в основні (I та II) групи була вагітність після ЕКЗ методом ІКСІ. I групи склали 40 вагітних із тільки чоловічим фактором безпліддя, II групи — 40 вагітних із поєднанням чоловічого та жіночого (трубно-

но-перитонеального) факторів безпліддя. Контрольну групу (КГ) склали 31 вагітна без соматичної та гінекологічної патології.

Усі вагітні I та II групи були обстежені за запропонованою нами схемою і отримували протягом вагітності загальноприйняті методи медикаментозної корекції.

УЗД плода, плацентометрія та доплерометрія проводилися на ультразвуковому сканері ATLHDJ 1500 (США) і Medison 8000 (Корея).

У II–III триместрах вагітності за допомогою УЗД визначалися похідні фетометричні показники: біпаріетальний розмір голівки, враховувалася товщина і локалізація плаценти, кількість навколоплодових вод, ступінь зрілості плаценти. Крім цього, оцінювалися такі показники кровотоку — індекси резистентності (RI): індекс резистентності кровотоку в артерії пуповини (IR AP); індекс резистентності кровотоку в басейні середньомозкової артерії (IR CMA); індекс резистентності кровотоку в матковій артерії (IR MA).

Оцінка стану плода проводилася за допомогою КТГ і нестресового тесту (НСТ). При оцінці КТГ за шкалою Фішера враховувалася частота й амплітуда миттєвих осциляцій (АМО); варіабельність базального ритму; амплітуда, частота та тривалість акцелерацій і децелерацій.

Показники біофізичного профілю плода (БПП) оцінювалися за допомогою УЗД: дихальні рухи плода, рухова активність, тонус плода, якісна оцінка об'єму навколоплідних вод (ОНПВ) і результати НСТ, проведеного при КТГ.

Таблиця 1

Патологічні зміни плаценти та об'єму навколоплідних вод при ультразвуковому дослідженні в жінок у 32–35 тижнів вагітності (абс., %)

Показник	Група жінок		
	КГ, n=31	I, n=40	II, n=40
Передчасне дозрівання плаценти	-	3 (7,5)	8 (20,0)°
Багатоводдя	1 (3,2)	2 (5,0)*	4 (10,0)*°
Маловоддя	-	-	1 (2,5)

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показниками КГ ( $p < 0,05$ ); ° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Матково—плацентарно—плодовий кровообіг при доплерометрії у вагітних у 32–35 тижнів**

Показник	Група жінок		
	КГ, n=31	I, n=40	II, n=40
IR АП	0,53±0,02	0,62±0,1	0,84±0,2* °
IR СМА	0,73±0,01	0,81±0,3	0,89±0,02* °
IR МА	0,31±0,03	0,43±0,1	0,61±0,04* °

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05); ° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Таблиця 3

**Матково—плацентарно—плодовий кровообіг при доплерометрії у вагітних у 36–40 тижнів**

Показник	Група жінок		
	КГ, n=31	I, n=39	II, n=36
IR АП	0,62±0,02	0,63±0,02	0,68±0,2*
IR СМА	0,72±0,01	0,75±0,01	0,81±0,02*
IR МА	0,63±0,03	0,66±0,03	0,73±0,04*°

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05); ° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Таблиця 4

**Оцінка кардіотокографії за шкалою Фішера у вагітних у 37–40 тижнів**

Показник КТГ		Група		
		КГ, n=31	I, n=39	II, n=36
БЧСС (уд/хв)		142,2±1,5	148,2±1,5	151,6±1,8
АМО (уд/хв)		10,1±0,4	9,1±0,4	6,3±0,4*°
Акцелерації	частота	13,7±0,4	11,6±0,4	8,4±0,5*°
	амплітуда (уд/хв)	22,8±2,9	20,8±2,6	18,3±1,4
	тривалість (хв)	16,7±0,4	15,2±0,4	13,9±0,5
Децелерації	частота	-	-	1,2±0,3
	амплітуда (уд/хв)	-	-	18,3±1,5
	тривалість (хв)	-	-	1,8±0,3

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05); ° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Патологічні зміни в плаценті та ОНПВ у термінах 32–35 тижнів у вагітних II групи мали (табл. 1) більш виражений характер порівняно з вагітними I групи та КГ: так, частота передчасного дозрівання плаценти достовірно зросла до 20,0% у II групі проти 7,5% у I групі (p<0,05); частота багатоводдя також частіше спостерігалася в жінок II групи – 10,0% проти 5,0% у I групі, p<0,05.

Показники матково—плацентарно—плодового кровообігу в термін гестації 32–35 тижнів у вагітних II групи характеризувалися вірогідним посиленням кровообігу в артеріях: IR АП – до 0,84±0,2 у II групі проти 0,62±0,1 у I групі та 0,53±0,02 у КГ (p<0,05), IR МА – до 0,61±0,042 у II групі проти 0,43±0,1 у I групі та 0,31±0,03 у КГ (p<0,05), IR СМА – до 0,89±0,02 у II групі проти 0,81±0,3 у I групі та 0,73±0,01 у КГ (p<0,05), (табл. 2).

Показники матково—плацентарного та плодового кровообігу в обстежених у терміні вагітності 36–40 тижнів наведено в табл. 3.

Показники матково—плацентарного кровообігу в цей термін гестації у вагітних II групи порівняно з вагітними I групи характеризувалися подальшим вірогідним посиленням кровообігу в артеріях: IR АП – до 0,68±0,2 у II групі проти 0,63±0,2 у I групі і 0,62±0,02 у КГ (p<0,05); IR МА – до 0,73±0,04 у II групі проти 0,66±0,03 у I групі і 0,63±0,03 у КГ (p<0,05), IR СМА – до 0,81±0,02 у II групі проти 0,75±0,01 у I групі, 0,72±0,01 у КГ (p<0,05), що свідчить про подальше напруження та зрив компенсаторних реакцій у матково—плацентарному кровообігу.

Напередодні розродження оцінка стану плода проводилася за допомогою КТГ та застосування НСТ. При оцінці КТГ за шкалою Фішера враховувалися: АМО; варіабельність базального ритму; амплітуда, частота, тривалість акцелерацій і децелерацій (табл. 4).

Проведені нами дослідження аналізу показників КТГ показали, що базальний рівень частоти серцевих скорочень (БЧСС) у вагітних обох груп був у межах 120–160 ударів за хвилину. Важливим показником стану серцевої діяльності плода є, за даними КТГ, зміни АМО. У II групі АМО склала 6,3±0,4 (p<0,05), тоді як у I групі – 9,1±0,4, а в КГ – 10,1±0,4. Також відмічалися зміни в частоті акцелерацій: у II групі вона була на рівні 8,4±0,5 (p<0,05) проти 11,6±0,4 у I групі та 13,7±0,4 у вагітних КГ.

Особливо несприятливими слід вважати відсутність реакції частоти серцевих скорочень на ворухіння плода, спонтанних акцелерацій та наявність пізніх децелерацій, що є проявом реакції серцево-судинної системи плода при дистресі. У вагітних II групи реактивний НСТ зустрічався у 78,0%, а у вагітних КГ – у 100% випадків.

Аналіз морфоструктури плаценти (табл. 5) виявив, що вірогідне збільшення товщини плаценти понад 45 мм (гіперплазія) спостерігалася у 22,2% вагітних II групи проти 7,7% у I групі та 6,5% у КГ (p<0,05); гіпоплазія плаценти (товщина менше 25 мм) – у 16,7% вагітних II групи проти 5,1% у вагітних I групи (p<0,05), а розширення судин плаценти і міжворсинчастого простору – у 19,4% жінок II групи проти 7,7% вагітних I групи (p<0,05). Зменшені розміри плаценти були у 22,2% вагітних II групи проти 10,2% обстежених I групи (p<0,05), що вказує на плацентарну дисфункцію. Зміна структури плаценти є захисним механізмом, спрямованим на поліпшення життєзабезпечення плода. Отже, УЗ-плацентографія є достатньо об'єктивним методом оцінки стану плода.

Ще одним інформативним методом антенатальної оцінки стану плода є визначення його БПП. Показники БПП оцінювалися за допомогою УЗД: дихальні рухи плода, рухова активність, тонус плода, якісна оцінка ОНПВ та результати НСТ, проведеного при КТГ.

Таблиця 5

Дані ультразвукової плацентографії вагітних у 37–40 тижнів (абс., %)

Показник	Група		
	КГ, n=31	I, n=39	II, n=36
Гіперплазія плаценти	2 (6,5)	3 (7,7)	8 (22,2)*°
Гіпоплазія плаценти	-	2 (5,1)	6 (16,7)
Розширення судин плаценти і міжворсинчастого простору	-	3 (7,7)	7 (19,4)*°
Зменшені розміри плаценти	-	4 (10,2)	8(22,2)*°

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05); ° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Таблиця 6

Показники біофізичного профілю у вагітних у 37–40 тижнів (бал.)

Показник	Група		
	КГ, n=31	I, n=39	II, n=36
Нестресовий тест	1,97±0,10	1,95±0,11	1,8±0,22*°
Дихальні рухи	1,93±0,14	1,73±0,12	1,08±0,38*°
Рухова активність	2,0±0,00	2,0±0,00	1,92±0,16
Тонус плода	2,0±0,00	1,8±0,00	1,4±0,22
Об'єм навколоплодових вод	1,9±0,23	1,8±0,23	1,6±0,22*
Загальна оцінка БПП	9,86±0,38	8,76±0,38	6,8±0,85*°

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05); ° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Найбільш інформативний критерій оцінки стану плода – це його рухова активність (табл. 6).

Слід зазначити, що нормальні показники дихальних рухів плода в переважній більшості вагітних можуть бути пов'язані з відсутністю дистресу. На початкових стадіях розвитку дистресу має місце збільшення частоти і сили дихальних рухів, викликане збільшенням концентрації вуглекислоти в крові плода, яка стимулює рефлекторну відповідь центральної нервової системи. Однак така реакція плода є короткочасною і при подальшому розвитку дистресу виникає пригнічення дихальних рухів.

У вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ розвивається хронічна плацентарна дисфункція та дистрес плода, що підтверджується нашими дослідженнями. При зростанні терміну вагітності в них відбувається пригнічення функціональної активності та компенсаторних можливо-

стей ФПС, що супроводжується порушенням матково–плацентарно–плодового кровообігу.

## Висновки

Таким чином, особливості формування і функціонування ФПК у вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ, при наявності чоловічого та жіночого чинників безпліддя (II група), характеризуються порушенням матково–плацентарно–плодової гемодинаміки – підвищенням ІR: у МА – до 0,73 0,03, АП – до 0,68 0,02, басейні СМА – до 0,81 0,02, що свідчить про напруження компенсаторних реакцій та формування плацентарної недостатності. Отримані результати свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів і необхідність їхнього удосконалення в цій групі вагітних.

## ЛІТЕРАТУРА

- Берестовой О.А. Результаты биохимического скрининга беременных как акушерская проблема / О.А. Берестовой // Вісник акушерів-гінекологів України. — 2002. — № 5–6. — С. 18–28.
- Вдовиченко Ю.П. Прогнозирование и профилактика перинатальных потерь / Ю.П. Вдовиченко, Д.Р. Шадлун // Междунар. мед. журнал. — 2002. — № 4. — С. 96–99.
- Евсюкова И.И. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / И.И. Евсюкова, Н.А. Маслянок // Проблемы репродукции. — 2005. — № 2. — С. 49–52.
- Ероян Л.Х. Перинатальные исходы у пациентов после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / Л.Х. Ероян, М.А. Курцер, К.В. Краснополянская // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 2. — С. 60–61.
- Жук С.И. Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С.И. Жук // Здоровье женщины. — 2006. — № 2. — С. 40–43.
- Здановский В.М. Исход беременности и родов после лечения методами вспомогательной репродукции (собственные результаты) / В.М. Здановский, И.И. Витязева; под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева // Лечение женского и мужского бесплодия — Москва: МИА, 2005. — С. 487–491.
- Игнатко И.В. Опыт применения Актовегина для профилактики гестоза и плацентарной недостаточности после экстракорпорального оплодотворения / И.В. Игнатко, Е.А. Коломина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 43–46.
- Кулаков В.И. Современные возможности и перспективы внутриутробной генетической диагностики плода / В.И. Кулаков, В.А. Бахарев, Н.Д. Фанченко; под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева // Лечение женского и мужского бесплодия — Москва: МИА, 2005. — С. 190–197.
- Милованов А.П. Патология системы мать — плацента — плод: рук-во для врачей / А.П. Милованов. — Москва: Медицина, 1999. — 448 с.
- Стрижаков А.Н. Возможности эхографии в ранние сроки беременности / А.Н. Стрижаков, М.В. Медведев, А.И. Давыдов // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 10. — С. 63–65.
- Allen V.M. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology / V.M. Allen, R.D. Wilson // J. Obstet. Gynec. Can. — 2006. — № 173. — P. 220–233.
- Aboughar M.A. Perinatal complications of assisted reproduction / M.A. Aboughar. // Croat Med. J. — 2005. — Vol. 46, № 5. — P. 751–758.
- A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception / M. Bonduelle, U.B. Wennerholm, A. Loft [et al.] // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P. 413–419.
- Kjellberg A.T. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and pediatric outcome and a cost-effectiveness analysis / A.T. Kjellberg, P. Carlsson, C. Bergh // Human Reproduction. — 2006. — Vol. 21, № 1. — P. 210–216.

**Кардиотокографические и доплерометрические показатели маточно—плацентарно—плодового кровообращения у беременных после ЭКО методом ИКСИ**

*Л.Е. Туманова, Е.А. Молчанова, Е.В. Коломиец*

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

**Цель** — изучить основные ультразвуковые и кардиотокографические показатели для проведения оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных после ЭКО методом ИКСИ.

**Пациенты и методы.** Для выяснения частоты и особенностей кардиотокографических и доплерометрических показателей маточно—плацентарно—плодового кровообращения обследованы 111 беременных. Критерием включения пациенток в основные (I и II) группы была беременность после ЭКО методом ИКСИ. I группу составили 40 беременных с только мужским фактором бесплодия, II группу — 40 беременных с сочетанным мужским и женским (трубно-перитонеальным) бесплодием. Контрольную группу составила 31 беременная без соматической и гинекологической патологии. Всем беременным проведено ультразвуковое исследование, которое включало: фето-, плацентометрию; доплерометрию. Состояние плода оценено при помощи КТГ с применением нестрессового теста.

**Результаты.** Изучение течения беременности у женщин после ЭКО методом ИКСИ в зависимости от причин бесплодия указывает на особенности формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса у беременных II группы. Эти особенности характеризуются нарушением маточно—плацентарно—плодовой гемодинамики — повышением индексов резистентности: в маточных артериях — до  $0,73 \pm 0,03$ , артериях пуповины — до  $0,68 \pm 0,02$ , бассейне среднелобовой артерии — до  $0,81 \pm 0,02$ , что свидетельствует о напряжении компенсаторных реакций и формировании плацентарной недостаточности.

**Выводы.** У беременных после ЭКО методом ИКСИ развивается хроническая плацентарная дисфункция и дистресс плода. При увеличении срока беременности в них происходит угнетение функциональной активности и компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы, что сопровождается снижением маточно—плацентарно—плодового кровообращения.

**Ключевые слова:** бесплодие, ЭКО (ИКСИ), маточно—плацентарно—плодовое кровообращение, доплерометрия, плацентометрия, кардиотокография.

---

PERINATOLOGIYA | PEDIATRIYA.2015.1(61):42-45;doi10.15574/PP.2015.61.42

**Cardiotocographic and Doppler indices of uterine—placental—fetal circulation in pregnant after IVF ICSI**

*L.E. Tumanova, E.A. Molchanova, E.V. Kolomiets*

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

**Purpose** — to learn the basic ultrasound and CTG indicators to assess the functional state of fetoplacental complex in pregnant after IVF by ICSI.

**Patients and methods.** To determine the frequency and characteristics of cardiotocographic dopplerometric indicators and utero-placental-fetal circulation was examined 111 pregnant women. Inclusion criteria for patients in the main (I and II) of the group was a pregnancy after ICSI method IVF. Group consisted of I — 40 pregnant with the presence of only male factor infertility, group II — 40 pregnant women with combined Male Female (tuboperitoneal) infertility. The control group was — 31 pregnant without somatic and gynecological pathology.

All pregnant women underwent ultrasound study, which included: feto-, placentometry; dopplerometry. Fetal assessment was carried out with the help of CTG using antistress test.

**Results.** The study of pregnancy in women after ECO by ICSI depending on the causes of infertility, showed features of formation and functioning of fetoplacental complex in pregnant group II, which characterized violation of utero—placental—fruit hemodynamics, an increase in the resistance index — IR: in the uterine arteries to  $0,73 \pm 0,03$ , in artery cord to  $0,68 \pm 0,02$  in the basin and the middle cerebral artery to  $0,81 \pm 0,02$ , which indicates the voltage compensatory reactions and the formation of placental insufficiency.

**Conclusions.** Pregnant after ECO by ICSI develops chronic placental dysfunction and fetal distress. With an increase in the duration of pregnancy occurs in them oppression functional activity and compensatory possibilities fetoplacental system, which is accompanied by a decrease in uterine—placental—fetal circulation.

**Key words:** infertility, IVF (ICSI), utero—placental—fetal circulation, Doppler, placentometry, cardiotocography.

---

**Сведения об авторах:**

**Туманова Лариса Евгеньевна** — д.м.н., проф., зав. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороди, 8.

**Молчанова Елена Александровна** — аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороди, 8.

**Коломиец Елена Владимировна** — к.м.н., ст.н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороди, 8.

Статья поступила в редакцию 29.01.2015 г.

Т.А. Людвік

## Ліпідний спектр крові в дітей з ревматичними хворобами

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):46-49;doi10.15574/PP.2015.61.46

**Мета** — вивчити ліпідний спектр сироватки крові в дітей з ревматичними хворобами з урахуванням функціонального стану печінки.

**Пацієнти та методи.** Дослідження проведено в 75 дітей з ревматичними хворобами, серед них було 66 хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, 6 — системний червоний вовчак та 3 — на ювенільний дерматоміозит. Комплексне клініко-лабораторне обстеження включало визначення функціонального стану печінки за даними клінічного, біохімічного (АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, білірубін, показники білкового спектру сироватки крові, тимолова проба) та ультразвукового досліджень, стану ліпідного обміну за показниками концентрації в сироватці крові холестерину, тригліцеридів,  $\alpha$ -холестерину,  $\beta$ -холестерину. Концентрацію загального холестерину та тригліцеридів визначали ферментативним методом (Enzymatic-spectrophotometric) на апараті COBAC MIRA,  $\alpha$ -холестерин (ммоль/л) — у надосадковій рідині після осадження проби осаджувальним розчином із набору Biosystems.

**Результати.** У дітей з ревматичними хворобами при високій активності і швидко прогресуючому перебігу захворювання, що потребує тривалої терапії протизапальними та базисними хворобомодифікуючими препаратами, виявлено ознаки порушень ліпідного обміну атерогенної спрямованості.

**Висновки.** Найбільш виражені порушення ліпідного спектра крові мають хворі з ревматичними хворобами та порушенням функціонального стану печінки, що потребує моніторингу показників ліпідного спектра крові в цієї категорії дітей і включення до комплексної терапії гепатопротекторів і препаратів жовчогінної дії.

**Ключові слова:** діти з ревматичними хворобами, ліпідний спектр сироватки крові, функціональний стан печінки.

### Вступ

Останніми роками значна увага приділяється виявленню механізмів формування кардіоваскулярної патології в дітей з ревматичними хворобами (РХ), які суттєво впливають на клінічну картину, характер перебігу та прогноз захворювання. За даними різних авторів, частота серцево-судинної патології діагностується у 52–89% хворих на РХ і коливається залежно від нозологічної одиниці [3].

У цьому аспекті представляє науковий інтерес вивчення показників ліпідного обміну в дебюті та на ранніх стадіях формування РХ у дитячому віці, оскільки порушення обміну ліпідів у дитячому віці є однією з причин розвитку раннього атерогенезу та можуть призводити до прогресуючих життєво небезпечних ускладнень із боку серцево-судинної системи (інфаркт, інсульт) у дорослих.

Відомо, що одним з основних патогенетичних ланцюгів патології ліпідного обміну в організмі є порушення функцій печінки й жовчовивідної системи, які призводять до змін ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот і процесів всмоктування та ресинтезу жирів у слизовій оболонці кишечника, порушень синтезу ліпідів у паренхіматозних клітинах печінки [3]. Одночасно дисліпопротеїнемія, яка виникає внаслідок впливу факторів, пов'язаних із наявністю в дитини РХ, негативно впливає на структурно-функціональний стан печінки [4].

У зв'язку з цим представляє інтерес визначення ліпідного спектра крові у дітей з РХ залежно від функціонального стану гепатобіліарної системи.

**Мета** роботи — вивчити ліпідний спектр сироватки крові в дітей з РХ з урахуванням функціонального стану печінки.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено у 75 пацієнтів із РХ віком 7–15 років, які знаходились на лікуванні у відділенні хвороб сполучної тканини ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Групу порівняння склали 25 здорових дітей аналогічного віку.

Діагноз виставлено відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) X перегляду (1990 р.).

Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження; визначено структурно-функціональ-

ний стан печінки за даними клінічного, біохімічного (АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, білірубін, показники білкового спектру сироватки крові, тимолова проба) та ультразвукового досліджень (УЗД); стан ліпідного обміну — за показниками концентрації в сироватці крові загального холестерину, тригліцеридів,  $\alpha$ -холестерину, пре $\beta$ -холестерину,  $\beta$ -холестерину.

Концентрацію загального холестерину, тригліцеридів визначено ферментативним методом (Enzymatic-spectrophotometric) на апараті COBAC MIRA,  $\alpha$ -холестерин (ммоль/л) — у надосадковій рідині після осадження проби осаджувальним розчином із набору Biosystems.

Усі цифрові дані опрацьовано статистично за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel. Достовірність різниць оцінено за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 75 дітей з РХ, серед них 66 хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) (42 — з суглобовою формою і 24 — з суглобово-вісцеральною), 6 — із системним червоним вовчаком (СЧВ) та 3 — з ювенільним дерматоміозитом (ЮДМ).

Основними скаргами за період спостереження були: зниження апетиту (у 66,7%), нудота (44,4%), відрижка (33,3%), відчуття гіркоти в роті та тяжкість у правому підбер'ї (25,4%), періодичний біль у правому підбер'ї (33,3%), біль у надчеревній ділянці (22,2%), метеоризм (18,5%), діарея (7,4%), закреп (14,8%).

Аналіз скарг, даних об'єктивного обстеження дітей з РХ дозволив виявити клінічні симптоми, які об'єднані в 3 провідні синдроми: больовий, диспепсичний, що можна пов'язати з порушеннями гепатобіліарної системи, та астено-вегетативний синдром.

Об'єктивно у хворих спостерігалась бліда шкіра (41,3%), легка істеричності склер (6,6%), обкладений язик (32,0%), здуття живота (12,0%), помірно виражені «пузирчасті симптоми» (52,0%): симптом Кера, Ортнера. Жовтяниця не відмічалася в жодному випадку.

Під час пальпації край печінки виступав на 1–2,5 см нижче серберної дуги по правій середньо-ключичній лінії



Таблиця 1

**Показники стану гепатобіліарної системи та ліпідного спектра крові в дітей з ревматичними хворобами**

Показники	Значення показника в дітей з РХ, n=75	Контрольна група, n=25
Тимолова проба, од	4,90±1,02*	2,06±0,33
АлАТ, од	33,27±6,44	24,40±1,57
АсАТ, од	33,55±2,93	31,60±2,01
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,14±2,40	10,30±1,94
Загальний холестерин, ммоль/л	4,07±0,11	3,68±0,24
Тригліцериди, ммоль/л	1,07±0,08*	0,68±0,07
α-холестерин, ммоль/л	1,02±0,02	1,29±0,10
Пре-β-холестерин, ммоль/л	0,54±0,04*	0,31±0,03
β-холестерин, ммоль/л	2,45±0,17	2,11±0,16
Коефіцієнт атерогенності	2,9±0,33*	1,87±0,13

Примітка: \* – достовірна різниця між контрольними показниками та в дітей з РХ,  $p \leq 0,05$ .

у 33,3% пацієнтів, у решти розміри печінки лишались у межах норми.

Астено-вегетативний синдром діагностувався в 66,7% хворих, який клінічно проявлявся підвищеною втомлюваністю (45,3%), емоційною лабільністю (38,7%), слабкістю (40,0%), головним боєм (24,0%), порушенням сну (18,7%), боєм у ділянці серця (6,6%).

На момент обстеження і лікування в клініці 36 пацієнтів отримували глюкокортикостероїди – ГКС (метилпреднізолон – 31, преднізолон – 5). Треба відмітити, що 32 з 36 хворих на попередніх етапах лікування застосовували нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у комбінації з ГКС. Середня тривалість отримання ГКС складала 4,8±3,2 року. НПЗП протягом 3,6±1,8 року приймали 55 дітей. У більшості випадків застосовувалися препарати диклофенаку, ібупрофену, мелоксикаму.

Аналіз біохімічних показників засвідчив, що в переважній більшості обстежених хворих мали місце гіперпротеїнемія (понад 80 г/л), гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія (особливо α<sub>1</sub>- та γ-фракцій). Вміст загального білірубіну, активність АлАТ та АсАТ були в межах фізіологічної норми. Показник тимолової проби у хворих на РХ більш ніж у 2 рази перевищував показник здорових дітей (табл. 1).

Під час більш детального аналізу основних біохімічних показників функціонального стану печінки встановлено, що у 8 дітей (1 – з СЧВ і у 7 – з суглобово-вісцеральною формою ЮРА) були підвищені показники цитолітичної активності сироватки крові: АлАТ (від 60 до 93 од./л), АсАТ (від 46 до 54 од./л). Це могло бути обумовлено порушенням проникності мембран гепатоцитів унаслідок запального процесу і токсичної дії медикаментозної протизапальної терапії.

Підвищення показника тимолової проби (від 5,6 до 14 од.) встановлено у 16 дітей, що може свідчити про виразність запального процесу (у всіх хворих II–III ступінь активності захворювання), а також про порушення білково-синтетичної функції печінки внаслідок основного патологічного процесу.

Визначення вмісту показників ліпідного обміну в сироватці крові показало, що у хворих на РХ спостерігалось достовірно підвищення порівняно зі здоровими дітьми, концентрації тригліцеридів і пре-β-холестерину ( $p \leq 0,05$ ), також тенденція до зниження вмісту антиатерогенного α-холестерину (табл. 1). Відмічалось підвищення показника коефіцієнта атерогенності в 1,6 рази.

Виразність дисліпідемії у хворих на РХ залежала від активності захворювання і була мінімальною за умови низької та середньої активності. Найбільш виражені підвищення коефіцієнта атерогенності до 3,6 при зниженні α-холестерину до 0,62±0,02 ммоль/л отримано в дітей з тяжким гострим перебігом СЧВ.

Підвищення рівня тригліцеридів, β-холестерину, який містить найбільшу кількість холестерину, та зниження α-холестерину, свідчить про накопичення холестерину в організмі дітей з РХ і порушення транспорту його та інших ліпопротеїнів із тканин у печінку. Вважається, що підвищення коефіцієнта атерогенності до 2,9±0,33 визначає порушення ліпідного обміну з ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень і раннього атерогенезу в дітей з РХ.

Для визначення ліпідного спектра крові в дітей з РХ залежно від наявності порушень функціонального стану печінки були виділені дві групи, аналогічні за віком та статтю: I групу склали 22 пацієнти, в яких за результатами клініко-лабораторних досліджень і УЗД встановлено функціональні ураження гепатобіліарної системи. При цьому поряд зі скаргами на біль у правій підреберній ділянці диспептичними явищами та наявністю позитивних міхурових симптомів (Керна), за даними УЗД, відмічалось збільшення абсолютних розмірів печінки, перибіліарна та периваскулярна інфільтрація. Під час біохімічного дослідження встановлено збільшення показників активності цитолітичних ферментів і тимолової проби. У 53 дітей не встановлено біохімічних ознак ураження гепатобіліарної системи, і вони склали II дослідну групу.

Отримані дані засвідчили, що діти з порушеннями функції гепатобіліарної системи мали більш ранній вік початку захворювання (3,1±2,8 року) та відповідно більшу його тривалість (5,6±2,8 року),  $p \leq 0,05$ .

Порушення функції печінки в більшості випадків встановлено при СЧВ (у 50% хворих), при ЮДМ та ЮРА приблизно в третини дітей (відповідно у 33,3% та 27,3%), при цьому серед пацієнтів із РА переважали хворі з тривалістю захворювання понад 4 роки та системним варіантом хвороби.

У I групі більшість (17 з 22) дітей отримували НПЗП сумісно з базисним препаратом, і лише 5 хворих – ГКС та базисний препарат, у II групі з нормальним функціональним станом гепатобіліарної системи 34 пацієнти з 53 отримували ГКС, з них 29 хворих – ГКС і базисний препарат. Таким чином, порушення функціонального стану гепатобіліарної системи достовірно частіше були у хворих із СЧВ і системним варіантом ЮРА, з раннім дебютом РХ, при тривалості їх перебігу понад 5 років і довготривалим застосуванням медикаментозної терапії, яка включала НПЗП сумісно з базисним препаратом (метотрексатом).

У дітей I групи встановлено наявність гіпертригліцеридемії (1,31±0,22 ммоль/л) і пре-β-холестеринемії (0,61±0,10 ммоль/л) при підвищеному коефіцієнті атерогенності (2,68±0,45) порівняно з контролем,  $p \leq 0,05$  (табл. 2).

У поданих даних підвищення концентрації тригліцеридів визначалося більше за рахунок підвищення пре-

**Показники ліпідного спектра крові в дітей з ревматоїдними хворобами залежно від функціонального стану гепатобіліарної систем**

Показники	Значення показника в дітей з РХ, n=75	Контрольна група, n=25
Тимолова проба, од	4,90±1,02*	2,06±0,33
АлАТ, од	33,27±6,44	24,40±1,57
АсАТ, од	33,55±2,93	31,60±2,01
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,14±2,40	10,30±1,94
Загальний холестерин, ммоль/л	4,07±0,11	3,68±0,24
Тригліцериди, ммоль/л	1,07±0,08*	0,68±0,07
α-холестерин, ммоль/л	1,02±0,02	1,29±0,10
Пре-β-холестерин, ммоль/л	0,54±0,04*	0,31±0,03
β-холестерин, ммоль/л	2,45±0,17	2,11±0,16
Коефіцієнт атерогенності	2,9±0,33*	1,87±0,13

Примітка: \* – достовірна різниця між контрольними показниками та в дітей з РХ, p<0,05.

та β-холестерину, який майже в 2 рази перевищував контрольні показники. Саме ці ліпопротеїди почали відкладатися в стінках судин, призводячи до появи атеросклеротичних бляшок.

Водночас, у дітей з РХ не відмічалось істотного зниження α-холестерину, який транспортує холестерин від клітин різних органів у печінку, де холестерин переводиться в жирні кислоти і виводиться із організму. Тому, незважаючи на високий ризик атерогенних процесів, діти з РХ мають достатні компенсаторні механізми за рахунок достатнього синтезу антиатерогенного фактора.

З урахуванням того, що загальна кількість тригліцеридів, β-холестерину, пре-β-холестерину в сироватці крові у хворих II групи істотно не змінювалась порівняно з показниками здорових дітей, можна вважати, що ключову роль у порушенні обміну ліпідів у них відіграють зміни функціонального стану печінки.

## Висновки

Таким чином, у дітей з РХ за високої активності запального процесу, швидко прогресуючого перебігу основного патологічного процесу, який потребує тривалої терапії протизапальними та базисними засобами, виявлено зміни ліпідного спектра крові (дисліпідемію) з ризиком формування атерогенних процесів у дорослому віці. Найбільш виражені зміни показників ліпідного метаболізму мають хворі з порушенням функціонального стану печінки, що потребує моніторингу стану ліпідного обміну в цієї категорії дітей та призначення їм курсів гепатопротекторів як терапії супроводу. Застосування препаратів гепатопротекторної і жовчогінної дії у хворих на РХ не тільки сприятиме поліпшенню функціонального стану печінки, але й позитивно впливатиме на обмін ліпідів в організмі та зменшить побічну дію протизапальної та базисної терапії й знизить ризик раннього атерогенезу і порушень серцево-судинної системи.

## ЛІТЕРАТУРА

- Гудкова Е.Ю. Особенности липидного спектра детей, страдающих юношеским артритом / Е.Ю. Гудкова, Е.И. Алексеева, Г.Ф. Гордеева // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 26—32.
- Особенности нарушений липидного обмена у больных ревматоидным артритом / А.Э. Сизиков, Ф.В. Тузиков, Н.А. Тузикова, Р.В. Галимов // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 2. — С. 23—29.
- Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — Москва: Гэотар-Медиа, 2008. — С. 647—660.
- Cardiovascular death in rheumatoid arthritis / M.H. Kremers, P. Nicola, C. Crowson [et al.] // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 722—732.
- Increase in the concentration of carbon 18 monounsaturated fatty acids in the liver with hepatitis C: analysis in transgenic mice and humans / K. Moriya [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 281, № 5. — P. 1207—1212.
- Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis — a randomized study / I. Hafstrom, M. Rohani, S. Deneberg [et al.] // J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 34. — P. 1810—1816.
- Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis / S.I. Leuven, R. Franssen, J.J. Kastelein [et al.] // Rheumatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 3—7.

## Липидный спектр крови у детей с ревматическими болезнями

Т.А. Людвик

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

**Цель** — изучить липидный спектр сыворотки крови у детей с ревматическими болезнями с учетом функционального состояния печени.

**Пациенты и методы.** Исследование проведено у 75 детей с ревматическими болезнями, среди них было 66 больных ювенильным ревматоидным артритом, 6 — системной красной волчанкой и 3 — ювенильным дерматомиозитом. Комплексное клинико-лабораторное обследование включало определение функционального состояния печени по данным клинического, биохимического (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, билирубин, показатели белкового спектра сыворотки крови, тимолова проба) и ультразвукового исследований, состояния липидного обмена по показателям концентрации в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, α-холестерина, β-холестерина. Концентрацию общего холестерина и триглицеридов определяли ферментативным методом (Enzymatic-spectrophotometric) на аппарате COBAC MIRA, α-холестерин (ммоль/л) — в надосадочной жидкости после осаждения пробы осаждающим раствором из набора Biosystems.

**Результаты.** У детей с ревматическими болезнями при высокой активности и быстро прогрессирующем течении заболевания, что требует длительной терапии противовоспалительными и базисными болезнемодифицирующими препаратами, выявлены признаки нарушений липидного обмена атерогенной направленности.

**Выводы.** Наиболее выраженные нарушения липидного спектра крови имеют больные с ревматическими болезнями и нарушением функционального состояния печени, что требует мониторинга показателей липидного спектра крови у этой категории детей и включения в комплексную терапию гепатопротекторов и препаратов желчегонного действия.

**Ключевые слова:** дети с ревматическими болезнями, липидный спектр сыворотки крови, функциональное состояние печени.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):46-49;doi10.15574/PP.2015.61.46

**Lipid profile in children with rheumatic diseases**

*T.A. Ludwik*

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

**The aim** of the study was to research the serum lipid spectrum in children with rheumatic diseases along with functional status of the liver.

**Patients and methods.** The study was conducted in 75 children with rheumatic diseases, including 66 patients with juvenile rheumatoid arthritis, 6 with systemic lupus erythematosus and 3 with juvenile dermatomyositis. Complex clinical and laboratory examination included assessment of the functional status of the liver based on clinical manifestation of diseases, biochemical (ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin, serum protein, thymol test, serum concentrations of cholesterol, triglycerides,  $\alpha$ -cholesterol,  $\beta$ -cholesterol), ultrasound examinations. The concentration of total cholesterol (LDL) and triglycerides were determined by enzymatic spectrophotometric method (COBAC MIRA) and  $\alpha$ -cholesterol — using a set of Biosystems.

**Results.** In children with rheumatic diseases with high inflammatory activity and crucial progressive development in manifestation, which required long-term anti-inflammatory and disease-modifying therapy, were revealed the signs of lipid metabolic disorders with atherogenic orientation.

**Conclusion.** The most pronounced blood lipid spectrum disorders had patient with rheumatic diseases in association with functional liver disorders, which indicated on conducting of monitoring of blood lipid spectrum in this group of children and prescription of hepatoprotective medicine and those to improve the functional status of biliary system.

**Key words:** children with rheumatic diseases, lipid profile, functional status of the liver.

**Сведения об авторах:**

**Людвик Татьяна Анатольевна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения медицинских проблем здорового ребенка и премоурбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-56.

Статья поступила в редакцию 10.02.2015 г.

**НОВОСТИ**

**Мозг видит слова как картинки**

Когда мы смотрим на знакомое слово, наш мозг видит его как рисунок, а не набор букв, каждую из которых надо распознать.

Нервные клетки определенной части мозга опознают слова, будто используя визуальный словарь, поясняет ведущий автор исследования Максимилиан Ризенхубер (Maximilian Riesenhuber) из Медицинского центра Университета Джорджтауна (Georgetown University Medical Center).

Это похоже на то, как мозг узнает знакомые лица, что тоже было прояснено окончательно лишь несколько лет назад стэнфордскими учеными.

Более того, эти два процесса происходит в одной и той же зоне — веретеновидной (фузиформной) извили-

не: слова распознаются в левой части зрительной коры, а лица — в правой.

В эксперименте Ризенхубера участвовали 25 взрослых пациентов, которые опознавали известные слова и выучивали бессмысленные наборы букв. Мозг испытуемых сканировался с помощью специальной методики функциональной МРТ — фМРТ быстрой адаптации (fMRI-rapid adaptation). Сканирование показало, что отклик на бессмысленное слово изменялся после того, как человек его выучивал.

Теперь скорочтение можно будет увидеть в экспериментальных условиях. Кроме того, открытие может помочь в разработке новых стратегий помощи людям с ограниченными возможностями обучения — например, с дислексией.

*Источник: med-expert.com.ua*

О.М. Муквіч<sup>1</sup>, О.П. Коваль<sup>1</sup>, Г.В. Дубова<sup>2</sup>

## Залежність між вмістом токсичних металів у тканинах серцево-судинної системи та інших біосубстратах дітей з кардіоваскулярними мальформаціями

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ, Україна  
<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет імені М. Горького, м. Донецьк, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):50-53;doi10.15574/PP.2015.61.50

**Мета** — представити результати порівняльного кореляційного аналізу вмісту токсичних речовин в локусі мальформації, незмінених ділянках серця і магістральних судин та інших біосубстратах дітей з вадами кардіоваскулярної системи.

**Пацієнти та методи.** Проаналізовано вміст 22 токсичних металів і металоїдів у 107 інтраопераційних і аутопсійних біоптатах тканин серця та магістральних судин, у 23 біоптатах волосся, 31 біоптаті зі скелетного м'язу, 9 — із нирок, 5 — із тимусу, 6 — зі шкіри, 7 — із підшкірно-жирової клітковини, 4 — з головного мозку 55 дітей із кардіоваскулярними мальформаціями. Використано методи атомно-емісійної спектрометрії в індуктивно-зв'язаній плазмі та атомно-абсорбційній спектрометрії з електротермічною атомізацією.

**Результати.** Одержані дані свідчать про наявність прямої кореляційної залежності різного ступеню вираженості між вмістом токсичних металів та металоїдів (барію, алюмінію, літію, нікелю, стронцію, миш'яку, титану) в тканинах серця та волосся, що дає змогу використовувати цей біосубстрат як об'єктивне відображення наявності та патологічної концентрації токсичних речовин у тканинах кардіоваскулярної системи у дітей.

**Висновки.** Виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом токсичних металів літію, нікелю та титану в серці та нирках свідчить про те, що сечу можна використовувати для документування наявності зазначених токсичних речовин і патологічної їх концентрації в серці та магістральних судинах.

**Ключові слова:** токсичні речовини, діти, вади кардіоваскулярної системи.

### Вступ

Востанні десятиріччя проблема мальформацій серцево-судинної системи не зменшує своєї актуальності в усьому світі, у тому числі в Україні [8, 12]. При цьому за 20-річний період (1994–2014 рр.) в нашій країні темп зростання частоти вроджених вад серця та магістральних судин (ВВС та МС) склав понад 100% [16]. На сьогодні етіопатогенез кардіоваскулярних мальформацій залишається до кінця не визначеним, мультифакторіальним [5, 19] і пояснюється декількома теоріями, одна з яких — можливий вплив на кардіогенез токсичних речовин [15, 22]. За результатами експериментальних [3, 7, 19] досліджень, барій, свинець, миш'як, ртуть та ін. здатні проникати через плацентарний бар'єр, порушувати органогенез, у тому числі серця та МС, та накопичуватися в організмі тривалий час [6].

Враховуючи вищезазначене, ми припустили, що за умови вірогідності цієї теорії діти з ВВС та МС можуть мати особливості вмісту токсичних металів та металоїдів. Це й стало предметом досліджень, у результаті яких був виявлений більш широкий спектр і більша «завантаженість» організму дітей з вадами кількістю токсичних хімічних елементів порівняно з однолітками без вад. При цьому виявлена достовірно більша частота перевищення допустимої їх концентрації, перш за все барію; вищий, ніж у дітей без мальформацій, рівень концентрацій хімічних елементів саме в тканинах серця та МС [13, 20].

Доведено, що в локусі мальформації середні концентрації барію, літію, нікелю, миш'яку перевищували допустимі, а показник вмісту токсичних металів алюмінію ( $p=0,011$ ), нікелю, барію, стронцію, свинцю, миш'яку та титану ( $p<0,001$ ) у місці вади був вищим, ніж в інших ділянках серця пацієнтів із ВВС та МС. Результати порівняльного аналізу наявності та концентрації токсичних речовин у тканинах серця та МС хворих різного віку засвідчили, що найбільша кількість і ступінь перевищення допустимих показників виявлено в плодів і новонароджених. Все вищезазначене підтверджує існування особливостей вмісту токсичних металів та металоїдів у дітей

з аномаліями розвитку кардіоваскулярної системи та можливу їх участь у патогенезі порушень кардіогенезу людини.

Отримані докази ґрунтувалися на результатах аналізу біоптатів серця, МС та інших біосубстратів (скелетний м'яз, волосся, нирки, шкіра тощо), одержаних інтраопераційно під час хірургічної корекції вади або під час патоморфологічного дослідження померлих хворих. Разом з тим, у клінічній практиці представляє інтерес пошук неінвазивних і водночас об'єктивних критеріїв, які б достовірно відображали наявність та концентрацію токсичних речовин у тканинах серця та МС, що й стало предметом цієї роботи.

На сьогодні оцінка рівня хімічних елементів в організмі людини проводиться завдяки визначенню їх концентрацій у різних біосубстратах організму: крові, волосся, нігтях, слині, сечі, грудному молоці, зубному дентині тощо [1, 4, 10]. Але дослідження мінеральних речовин у біологічних рідинах має свої обмеження. Доведено, що аналіз вмісту токсичних субстанцій у крові найбільш актуально в діагностиці інтоксикації, наявної в момент проведення аналізу крові, а вміст хімічних елементів у сечі відображає їх виведення протягом поточної доби [10].

За даними Скального О. В. [11], більш достовірним свідченням про вміст хімічних речовин є результати дослідження твердих тканин організму таких, як волосся, нігті й кістки, тому що вони демонструють елементний склад, що накопичився протягом декількох останніх місяців і навіть років.

Слід зазначити, що найбільш легкодоступним біологічним матеріалом є волосся, збір його простий, безболісний та, що особливо важливо в педіатричній практиці, неінвазивний. Матеріал може довго зберігатися і придатний для масових скринінгових обстежень [2, 9].

**Мета** роботи — провести аналіз кореляційної залежності концентрацій токсичних металів та металоїдів у тканинах серця та МС (локус мальформації, незмінні ділянки) від їх вмісту в інших біосубстратах (скелетний м'яз, волосся, нирки, шкіра та ін.) організму дитини з ВВС та МС.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 53 дитини (35 хлопчиків та 18 дівчаток) з ВВС та МС — пацієнтів відділення дитячої кардіології, кардіохірургії та реабілітації ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України» — та 2 плоди з кардіальною мальформацією, одержані після термінування вагітності на 21-му тижні гестації. Усі обстежені були мешканцями одного географічного регіону (Донецька та Луганської області).

У віковій структурі пацієнтів із кардіоваскулярними мальформаціями 63,6% склали 2 (3,6%) плоди 21-го тижня гестації та 31 (60,0%) дитина першого року життя, серед яких 6 новонароджених (10,9%), 25 (49,1%) дітей у віці від 1 до 12 місяців. Пацієнтів віком 1–5 років було 15 (27,3%), старше 5 років — 7 (12,7%).

Структура мальформацій в обстежених складалась з 31 виду, при цьому 17,7% хворих мали тільки ВВС, 22,6% — МС, 59,7% — комбінацію мальформації серця та МС. Прості вади серця — ДМПП, ДМШП, коарктацію аорти, двостулковий аортальний клапан, стеноз клапану легеневої артерії мали 12 (21,8%) дітей, комбіновані форми у різних варіантах — 43 (78,2%) пацієнти. Три та більше кардіоваскулярних мальформацій документовано в 52,7% хворих.

Наявність та концентрацію 22 металів і металоїдів (алюміній, кадмій, свинець, барій, талій, ртуть, вісмут,

берилій, миш'як, нікель, сурма, олово, стронцій, титан, вольфрам, цирконій, бор, срібло, кобальт, літій, кремній, ванадій) визначено методами атомно-емісійної спектроскопії в індуктивно-зв'язаній плазмі та атомно-абсорбційної спектроскопії з електротермічною атомізацією на мас-спектрометрі «ICPE-9000 Plasma Atomic Emission Spectrometry» («Shimadzu», Японія). Аналіз концентрації речовин проводили за нормативними показниками Шалміної Г.Г. та Новосоколова Я.Б. [14].

Матеріалами дослідження стали 107 біоптатів тканин серця та МС (23 — з аорти, 20 — з місця коарктації аорти, 13 — зі стінки передсердя, 19 — з міокарда, 9 — з міжпередсердної перетинки, 6 — з міжшлуночкової перетинки, 7 — з перикарду, 3 — з клапану легеневої артерії, 2 — зі стінки легеневої артерії, 1 — з артеріальної протоки, 1 — з мітрального клапану, 1 — з клапану легеневої артерії, 1 — з трикуспідального клапану), отриманих у 44 пацієнтів із ВВС та МС інтраопераційно під час хірургічної корекції вади та у 9 хворих, які померли до оперативного втручання або після нього, при патологоанатомічному обстеженні. Таким чином, проаналізовано 40 біоптатів із локусу мальформації (місце коарктації аорти, стеноз клапану легеневої артерії, двостулковий аортальний клапан тощо) та 67 біоптатів незмінених ділянок серця та судин (стінка передсердя, міокард, перикард, стінка аорти тощо) обстежених пацієнтів з ВВС та МС. За наявності

Таблиця

**Показники кореляційної залежності вмісту токсичних металів в тканинах серця та інших біосубстратах організму дітей з вродженими вадами серця та магістральних судин**

Назва біосубстрату	Локус мальформації	Незмінена ділянка серця	Скелетний м'яз	Волосся	Нирки
Значення кореляційного показника, r					
Барій					
Локус мальформації		0,815	0,724	0,580	-
Незмінена ділянка серця	0,815		-	-	-
Алюміній					
Локус мальформації		0,703	0,887	0,653	-
Незмінена ділянка серця	0,703		0,791	0,669	-
Літій					
Локус мальформації		0,789	0,768	-	1
Незмінена ділянка серця	0,789		0,624	0,818	-
Нікель					
Локус мальформації		0,721	0,592	0,58	-
Незмінена ділянка серця	0,721		0,703	-	-
Стронцій					
Локус мальформації		0,869	0,702		
Незмінена ділянка серця	0,69		-	0,479	
Миш'як					
Локус мальформації		1	-	0,63	
Незмінена ділянка серця	1		-	0,662	
Титан					
Локус мальформації		0,52	0,724	0,58	-
Незмінена ділянка серця	0,52		-	-	1

кількох біоптатів проведено усереднення рівня концентрації токсичних речовин.

Поряд із вищезазначеним наявність і концентрацію токсичних субстанцій визначено у волоссі 23 дітей, в 31 біоптаті зі скелетного м'язу, 9 — із нирок, 5 — із тимусу, 6 — зі шкіри, 7 — із підшкірно-жирової клітковини, 4 — із головного мозку.

Загальна кількість досліджень наявності та концентрації токсичних речовин складала 4224.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програми MedStat із використанням кореляційного методу з критерієм Спірмена.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час проведення кореляційного аналізу рівня токсичних металів та металоїдів у різних біосубстратах пацієнтів із ВВС та МС (табл.) встановлено пряму кореляційну залежність концентрації токсичного металу барію в локусі мальформації та в незмінній ділянці серця ( $r=0,82$ ), у локусі та скелетному м'язі ( $r=0,72$ ). Зазначене підтверджує дані ВООЗ [21] про тропність барію до м'язової тканини (міокард, гладка мускулатура стінок судин, поперечно-смугасті реберні м'язи). Виявлено пряму кореляційну залежність середньої сили ( $r=0,58$ ) між локусом мальформації та волоссям. Це свідчить про можливість використання волосся як біосубстрату, що об'єктивно відображає вміст токсичного металу барію в тканинах серця.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що визначення патологічних концентрацій барію у волоссі може з високою долею вірогідності свідчити про його накопичення також у тканинах кардіоваскулярної системи.

Констатовано сильну пряму кореляційну залежність ( $r=0,7$ ) між вмістом токсичного елемента алюмінію в локусі мальформації та незмінній ділянці тканин серця. Встановлено пряму сильну кореляційну залежність між тканинами серця (локусом мальформації,  $r=0,89$ , ділянкою без порушення кардіогенезу,  $r=0,79$ ) та скелетним м'язом. Виявлено пряму середню силу кореляційної залежності між концентрацією алюмінію в локусі мальформації та незмінній ділянці серця ( $r=0,65$  та  $r=0,67$  відповідно) із вмістом алюмінію у волоссі.

Найбільш сильною ( $r=1$ ) була пряма кореляційна залежність між вмістом токсичного металу літію в локусі серцевої мальформації та ниркою. За даними Скального О. В. [11], нирка є органом накопичення літію, який переважно абсорбується з організму людини через сечовивідну систему. Встановлено пряму сильну кореляційну залежність між тканинами серця (локусом мальформації,  $r=0,77$ , та незмі-

неною ділянкою,  $r=0,72$ ) та скелетним м'язом. Звертала увагу пряма сильна кореляційна залежність ( $r=0,81$ ) між незмінною тканиною серця та волоссям.

За отриманими даними, між локусом мальформації та незмінною ділянкою серця встановлено пряму сильну ( $r=0,72$ ) кореляційну залежність концентрації нікелю. Констатовано пряму сильну ( $r=0,74$ ) кореляцію між вмістом нікелю в місці вади та нирках. Документовано пряму кореляційну залежність середньої сили нікелю в локусі мальформації та скелетному м'язі ( $r=0,59$ ), в незмінних ділянках серця зі скелетним м'язом ( $r=0,7$ ).

Встановлено прямий середньої сили ( $r=0,69$ ) кореляційний зв'язок між вмістом стронцію в локусі мальформації та незмінною тканиною серця. Доведено пряму кореляційну залежність середньої сили ( $r=0,702$ ) між місцем вади та скелетним м'язом.

Представлені дані таблиці засвідчили прямий ( $r=1$ ) кореляційний зв'язок між вмістом миш'яку в досліджених ділянках серця. Документовано пряму кореляційну залежність середнього ступеня вираженості між локусом мальформації ( $r=0,63$ ), ділянкою серця без вади ( $r=0,66$ ) та волоссям.

Доведено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r=0,58$ ) між концентрацією титану в місці вади та у волоссі, а також пряму дуже сильну ( $r=1$ ) кореляційну залежність між вмістом токсичного металу титану в незмінній ділянці серця та нирками.

Враховуючи отримані нами дані та ґрунтуючись на дослідженнях Krajewski P. et al., які довели, що рівень макро- і мікроелементів у волоссі матері може бути ознакою диселементозу плода, та Gundacker C. et al., що встановили наявність кореляційної залежності між рівнем токсичних речовин у тканинах матері (плацента, волосся) та дитини (пуповинна кров, меконій), можна припустити, що оцінка плодно-материнського співвідношення вмісту хімічних елементів може бути корисною у профілактиці порушень кардіогенезу [17, 18].

### Висновки

Таким чином, результати проведеного кореляційного аналізу засвідчили, що наявність і концентрація токсичних речовин (барій, алюміній, літій, нікель, стронцій, миш'як, титан) у волоссі та сечі об'єктивно відображає їх показники в тканинах серця та МС, що дозволяє використовувати ці доступні біосубстрати в практичній медицині. Вважаємо доцільним дослідження вмісту вищезазначених токсичних металів та металоїдів у волоссі та сечі майбутніх батьків при плануванні вагітності, дітей з ВВС та іншими захворюваннями кардіоваскулярної системи.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный. — Москва, 2001. — 83 с.
2. Глушкова Е.М. Определение некоторых тяжелых металлов в волосах жителей донецкого региона методом атомно-абсорбционной спектрометрии / Е.М. Глушкова, А.Г. Матвиенко // Сборник научных статей. — Вып. XX. Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Достижения в области аналитической, судебно-медицинской, клинической токсикологии и наркологии» — Запоріжжя: ЗДМУ, 2007. — С. 268—271.
3. Залавіна С.В. Лімфоїдні органи і міокард в системі мати-плід при вібрації. Впливу кадмієм і в умовах корекції: автореф. дис. ... д.мед.н. / С.В. Залавіна. — Новосибірськ; 2009. — 42 с.
4. Значение спектрального анализа волос в диагностике нарушенной элементного гомеостаза и в оценке эффективности профилактиче-

- ских и лечебно-реабилитационных мероприятий / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, И.П. Гончаренко, И.А. Морозова // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2010. — № 2 (20). — С. 40—46.
5. Лук'янова І.С. Вроджені вади серця у плода: основні аспекти етіології та фактори ризику / І.С. Лук'янова, Я.О. Сопко // Перинатологія та педіатрія. — 2004. — № 2. — С. 47—50.
6. Луканін В.Н. Вплив токсичних викидів на навколишнє середовище / В.Н. Луканін. — Москва: Вища школа, 2000. — 672 с.
7. Наумова Л.І. Порівняльна характеристика диференціювання кардіоміоцитів в умовах нормального ембріогенезу і при впливі токсичних речовин / Л.І. Наумова, О.О. Улибишева, В.П. Косарева // Російські морфологічні відомості. — Москва, 2001. — № 1—2. — С. 45—46.
8. Серцево-судинні захворювання у новонароджених: кардіологічні та хірургічні проблеми / А.І. Кім, Л.А. Бокерія [та ін.] // Вісник гігієни та епідеміології. — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 8—12.

9. Скальный А.В. Микроэлементозы у детей: распространённость и пути коррекции / А.В. Скальный, Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева. — Москва: Изд-во КМК, 2002. — 86 с.
10. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов / А.В. Скальный. — Москва, 2001. — 96 с.
11. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. — Москва, 2004. — 215 с.
12. Сучасні проблеми вроджених вад серця у новонароджених та їх корекція / Ю.Г. Антипкін, Г.В. Книшов, Т.В. Авраменко [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. — 2009. — Vol. 1 (37). — С. 2—8.
13. Токсичные и потенциально токсичные элементы в различных биосубстратах у детей с мальформациями сердечно-сосудистой системы / Н.В. Нагорная, А.П. Коваль, И.Ю. Мокрик, А.В. Дубовая // Щорічник наукових праць асоціації серцево-судинних хірургів України «Серцево-судинна хірургія» присвячена 100-річчю з дня народження акад. М.М. Амосова. — Київ, 2013. — Вип. 21. — С. 321—323.
14. Шалмина Г.Г. Безопасность жизнедеятельности / Г.Г. Шалмина, Я.Б. Новоселов. — Новосибирск, 2002. — 433 с.
15. Bernstein D. The Cardiovascular System. Developmental Biology of the Cardiovascular System. Cardiac Development. Nelson Textbook of Pediatrics, 19e by R. M. Kliegman, B. Stanton // J. St. Geme. — 2011.
16. Congenital Heart Disease. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / G.D. Webb, J.F. Smallhorn, J. Therrien, A.N. Redington. — Single Volume, 9th Edition by R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby. — 2012. — P. 2048.
17. Krajewski P. Macro-, micro- and trace elements concentrations in mother's and newborn's hair and its impact on pregnancy outcome: a review / P. Krajewski, A. Chudzik, M. Pokrzywnicka // Archives of Perinatal Medicine. — 2009. — Vol. 15 (2). — P. 67—71.
18. Perinatal lead and mercury exposure in Austria / C. Gundacker, S. Fuhlich [et al.] // Sci Total Environ. — 2010. — Vol. 408 (23). — P. 5744—5749.
19. Schardein J.L. Anticonvulsants / J.L. Schardein // In: Chemically Induced Birth Defects. — 3rd ed. — New York, NY: Marcel Dekker; 2000. — P. 179—235.
20. Toxic metals in children's heart tissue / O.P. Koval, N.V. Nagorna, I.Yu. Mokryk [et al.] // Cardiology in the Young. — 2014. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. s37—s38.
21. World Health Organization (WHO). Environmental health criteria 107: barium. Sponsored by United Nations Environment Program, International Labour Organisation, and World Health Organization. — Geneva, Switzerland, 1990. — P. 13—19.
22. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).

**Зависимость между содержанием токсичных металлов в тканях сердечно-сосудистой системы и других биосубстратах детей с кардиоваскулярными мальформациями**

**Е.Н. Муквич<sup>1</sup>, А.П. Коваль<sup>1</sup>, А.В. Дубова<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, Украина

**Цель** — представить результаты сравнительного корреляционного анализа содержания токсичных веществ в локусе мальформации, неизмененных участках сердца и магистральных сосудов и других биосубстратах детей с аномалиями развития сердечно-сосудистой системы.

**Пациенты и методы.** Исследовано содержание 22 токсичных металлов и металлоидов в 107 интраоперационных и аутопсийного биоптатах тканей сердца и магистральных сосудов, в 23 биоптатах волос, 31 биоптате из скелетной мышцы, 9 — из почек, 5 — из тимуса, 6 — из кожи, 7 — из подкожно-жировой клетчатки, 4 — из головного мозга 55 детей с кардиоваскулярными мальформациями, с использованием методов атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой корреляционной зависимости различной степени выраженности между содержанием токсичных металлов и металлоидов (бария, алюминия, лития, никеля, стронция, мышьяка, титана) в тканях сердца и волосах, что позволяет использовать этот биосубстрат в качестве объективного отражения наличия и патологической концентрации токсичных веществ в тканях сердечно-сосудистой системы у детей.

**Выводы.** Обнаруженная прямая корреляционная связь между содержанием токсичных металлов лития, никеля и титана в сердце и почках свидетельствует о том, что мочу можно использовать для констатации указанных токсичных веществ и патологической их концентрации в сердце и магистральных сосудах.

**Ключевые слова:** токсичные вещества, дети, пороки кардиоваскулярной системы.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):50-53;doi10.15574/PP.2014.60.50

**Relationship between toxic metals content in the cardiovascular system tissues and other biosubstrates of children with congenital heart diseases**

**O.M. Mukvich<sup>1</sup>, O.P. Koval<sup>1</sup>, G.V. Dubova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>M.Gorkyi Donetsk National Medical University, Ukraine

**Purpose.** Presents the results of the comparative correlation analysis of the toxic substances content in the locus of the malformation, the unaltered areas of heart and great vessels and other biosubstrates children with congenital malformations of the cardiovascular system.

**Patients and methods.** The content of 22 toxic metals and metalloids was investigated in 107 intraoperative biopsies and autopsy tissues of the heart and great vessels, 23 biopsies of hair, 31 biopsy of skeletal muscle, 9 — from the kidneys, 5 — thymus, 6 — skin, 7 — subcutaneous fat, 4 — from the brain of 55 patients with cardiovascular malformations, by methods of atomic emission spectrometry in inductively coupled plasma and atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization.

**Results.** The findings suggest the direct correlation of different severity between content of toxic metals and metalloids (barium, aluminum, lithium, nickel, strontium, arsenic, titanium) in the tissues of the heart and hair, so it possible use this biosubstrates as an objective reflection of the presence and pathological concentration of toxic substances in the tissues of the cardiovascular system in children.

**Conclusion.** We had revealed direct correlation between the content of toxic metals, lithium, nickel, and titanium in the heart and kidney, what indicates that urine can be used for detection of these toxic substances pathologic concentration in the tissue of heart and great vessels.

**Key words:** toxic substances, children, birth defects of the cardiovascular system

**Сведения об авторах:**

**Муквич Елена Николаевна** — д.мед.н., гл.н.сотр. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51; e-mail: mukvich@bigmir.net.

**Коваль Александра Павловна** — аспирант ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. 044-483-92-51; e-mail: aleksandrakoval@ya.ru.

**Дубовая Анна Валериевна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии Учебно-научного института последипломного образования.

Адрес: г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: dubovaya\_anna@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 18.02.2015 г.

**Н.Б. Зелинская<sup>1</sup>, Н.Л. Погадаева<sup>2</sup>, Е.В. Глоба<sup>1</sup>,  
И.Ю. Шевченко<sup>1</sup>, Т.Н. Бегутова<sup>2</sup>, О.А. Хорошая<sup>2</sup>, В.Б. Малашонок<sup>2</sup>**

## **Состояние гормонального статуса детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы**

<sup>1</sup>Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина  
<sup>2</sup>Национальная детская специализированная больница «Охматдет», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):54-59;doi10.15574/PP.2015.61.54

**Цель** — проанализировать гормональный статус у детей Украины с врожденной дисфункцией коры надпочечников, которые находятся на терапии разными видами глюкокортикоидов; выявить возрастные особенности подхода к заместительной терапии этой патологии.

**Пациенты и методы.** Создана база данных пациентов в возрасте 0–17 лет с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. Опрошены пациенты и их родители по поводу выполнения рекомендаций врача в отношении соблюдения дозирования и кратности приема препаратов. Полученные результаты статистически обработаны с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения для персонального компьютера: Microsoft Excel и Statistica 6.0. Использованы методы описательной статистики. Выполнена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова—Смирнова. Распределение исследуемого признака считалось нормальным при  $p > 0,05$ . Данные проанализированы с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Оценена частота наличия случаев в процентах, представлены результаты как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух выборок с нормальным и ненормальным распределением применен t-критерий Стьюдента (параметрический метод) и критерий Манна—Уитни (непараметрический метод), соответственно, разница считалась вероятной при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Установлено, что почти 50% детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников получают неадекватную заместительную гормональную терапию, 35% пациентов имеют уровень 17-ОНР, более чем на  $(+3\sigma)$  превышающий нормативные значения. Показаны пути оптимизации гормональной терапии разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы.

**Выводы.** Поддержание нормальной компенсации врожденной дисфункции коры надпочечников у детей является непростой задачей, так как всегда имеется риск между передозировкой и недостаточной дозой гормонов из-за лабильности обменных процессов у детей в период активного роста и развития. Необходимо проводить разъяснительную работу среди родителей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников для соблюдения рекомендованных доз и схем приема гормональных препаратов, своевременно мониторировать гормональный статус для улучшения компенсации врожденной дисфункцией коры надпочечников и предупреждения развития осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, дети, гормональная компенсация, 17-ОНР, глюкокортикоиды, минералокортикоиды.

### **Введение**

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — генетическое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, при котором снижается активность ферментов стероидогенеза в надпочечниках вследствие мутации генов, кодирующих эти ферменты. В результате снижается продукция кортизола, по принципу обратной связи увеличивается уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и синтез надпочечниковых андрогенов, что приводит к вирилизации наружных половых органов (НПО) новорожденных.

Диагностическим гормональным маркером для наиболее частой формы ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы (95% всех случаев ВДКН), является 17-гидроксипрогестрон (17-ОНР). Это стероид находится в цепочке стероидогенеза выше ферментного блока, что обуславливает его значительное повышение при наличии дефекта гена CYP21, кодирующего активность 21-гидроксилазы. Определение уровня 17-ОНР положено в основу неонатального скрининга на ВДКН, который начат в Украине в 2012 г. [2].

**Цель** работы — проанализировать гормональный статус детей Украины с ВДКН, которые находятся на терапии разными видами глюкокортикоидов (ГК); выявить возрастные особенности подхода к заместительной терапии ВДКН.

### **Материалы и методы исследования**

Нами была создана база данных пациентов с ВДКН в возрасте от 0 до 18 лет, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, что позволило оценить состояние гормональной компенсации этих детей. База данных создавалась с использованием отчетов областных детских эндокринологов, информации из генетических центров Украины и анализа историй болезни пациентов, которые находились на стационарном лечении в отделениях Национальной детской специализированной больницы (НДСБ) «ОХМАТДЕТ» за период 2009–2014 гг.

Состояние гормональной компенсации пациентов оценивалось по уровню 17-ОНР и активности ренина плазмы (АРП). Нормативные значения 17-ОНР и АРП соответствовали данным клинических лабораторий, в которых проводилось обследование, и составляли: для 17-ОНР — 0,07–1,7 нг/мл, АРП — 7,54–42,3 нг/л. У детей до 1 года жизни критерием компенсации считался уровень 17-ОНР, который не превышал 10 нг/мл. Все показатели 17-ОНР были разделены на группы: в 1-й группе 17-ОНР превышал верхнюю границу нормы от  $(+1\sigma)$  до  $(+2\sigma)$ , во 2-й группе 17-ОНР составлял  $(+2 - (+3\sigma))$  и в 3-й группе 17-ОНР соответствовал показателям, более чем на  $(+3\sigma)$  превышавшим норму. Исследование уровня 17-ОНР и АРП проводилось методом иммуноферментного анализа АРП — с забором крови в вертикальном положении больного.



Таблица 1

Распределение детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников по полу и возрасту по данным реестра

Пол	Всего детей	Возрастные группы				
		I	II	III	IV	V
Мальчики	161 (48,5%)	17 (5,1%)	43 (13,0%)	45 (13,6%)	26 (7,8%)	30 (9,0%)
Девочки	171 (51,5%)	5 (1,5%)	46 (13,9%)	47 (14,2%)	33 (9,9%)	40 (12,0%)
Всего	332	22(6,6%)	89(26,9%)	92(27,8%)	59(17,7%)	70(21%)

Таблица 2

Распределение детей по полу с разными формами врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы

Формы ВДКН					
вирильная		сольтеряющая		поздняя неклассическая	
мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
56 (16,9%)	74 (22,3%)	105 (31,6%)	87 (26,2%)	-	10 (3%)

Также были опрошены пациенты и их родители по поводу выполнения рекомендаций врача в отношении соблюдения дозирования и кратности приема препаратов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения для персонального компьютера: Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. Выполнялась проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. Распределение исследуемого признака считалось нормальным при  $p > 0,05$ . Данные анализировались с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Оценивалась частота наличия случаев в процентах, результаты представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух выборок с нормальным и ненормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента (параметрический метод) и критерий Манна–Уитни (непараметрический метод), соответственно, разница считалась вероятной при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В базу данных пациентов с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, вошли 332 ребенка: 161 мальчик и 171 девочка (табл. 1). У 7 (2,1%) девочек с высокой степенью вирилизации НПО по Прадеру [12] при рождении заболевание не диагностировано. Эти нарушения имели место в мужском поле, но их родители

отказались от смены гражданского пола на женский из-за потенциальных последующих за этим социальных проблем.

Все дети с ВДКН были разделены на 5 возрастных групп: в группу I вошли 22 (6,6%) ребенка в возрасте до 1 года, в группу II – 89 (26,8%) детей в возрасте 1–3 года, в группу III – 92 (27,7%) ребенка в возрасте 4–7 лет, в группу IV – 59 (17,8%) детей в возрасте 8–11 лет, в группу V – 70 (21,1%) пациентов 12–17 лет (табл. 1).

Из 332 детей с ВДКН вирильная форма (ВФ) диагностирована у 130 (39,2%), сольтеряющая форма (СФ) – у 192 (57,8%) ребенка и поздняя неклассическая форма (ПНФ) – у 10 (3%) девочек (табл. 2).

В целом по Украине в состоянии компенсации гормонального статуса находятся только половина всех пациентов с ВДКН, а у 35% пациентов уровень 17-ОНП превышает 3 σ (рис. 1).

Анализ состояния компенсации пациентов разных возрастных групп показал, что ни в одной из них средние показатели 17-ОНП не входят в референтные границы нормы. Самый высокий процент детей с показателями 17-ОНП более (+)3σ наблюдается среди пациентов групп II и V (табл. 3).

Критерии компенсации ВДКН у детей до 1 года отличаются от пациентов более старшего возраста. В связи с высокой интенсивностью и лабильностью обменных процессов у детей возрастной группы I не рекомендуется добиваться идеальной компенсации уровня 17-ОНП, и гормонально компенсированным считается ребенок с нормальными темпами физического развития, отсутствием прогрессирования вирилизации НПО [4] при уровне 17-ОНП не более 10 нг/мл. После 1 года жизни ВДКН считается компенсированной у детей с уровнем 17-ОНП, который соответствует нормативам клинических лабораторий, в которых проводилось обследование, и составляет 0,07–1,7 нг/мл. Поэтому в возрастной группе II, когда меняется критерий компенсации по уровню 17-ОНП на более низкий, остается высоким процент пациентов, у которых еще не достигнуты целевые показатели 17-ОНП. В возрастной группе V высокий удельный вес некомпенсированных пациентов обусловлен тем, что с началом полового созревания у подростков на фоне гормональной перестройки организма формируются поведенческие особенности, заключающиеся в отрицании болезни, негативизме по отношению к рекомендациям врача и т.п., а также происходит интенсификация биохимических процессов, в том числе и повышение клиренса

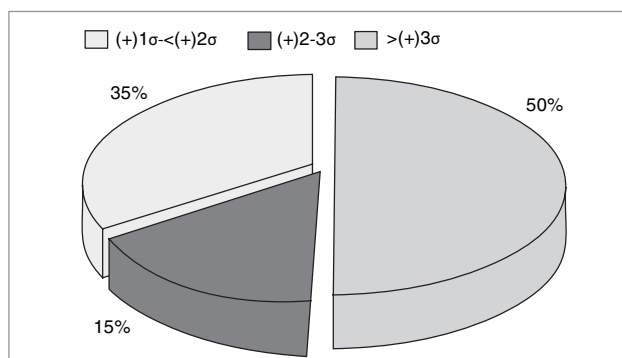
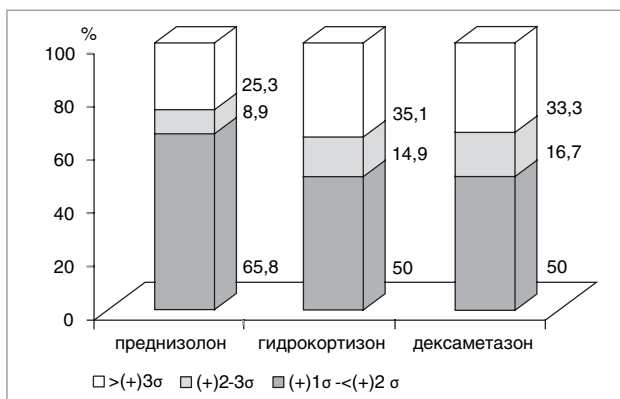


Рис. 1. Количество пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников с разными показателями 17-ОНП соответственно сигмальным отклонениям

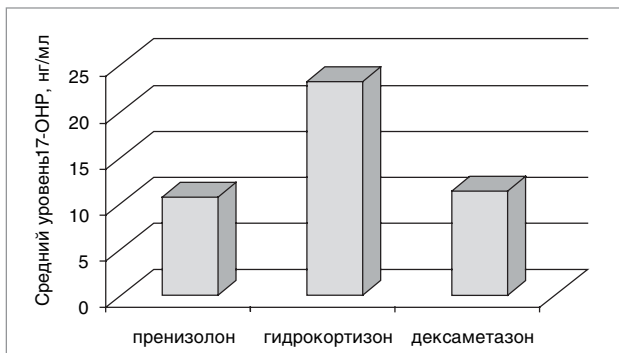
Таблица 3

**Удельный вес пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников разных возрастных групп с разным уровнем 17-ОНР (в сигмальных отклонениях от нормы)**

Возрастная группа	n	Степень отклонения от нормы уровня 17-ОНР		
		(+)1σ - <(+)2σ	(+)2σ - (+)3σ	>(+)3σ
I	20	55,0	25,0	20,0
II	81	45,7	21	33,3
III	74	60,8	18,9	20,3
IV	41	48,8	19,5	31,7
V	48	41,7	16,6	41,7



**Рис. 2.** Удельный вес пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников с показателями 17-ОНР, оцененными по сигмальным отклонениям, на терапии разными глюкокортикоидами (%)



**Рис. 3.** Уровень 17-ОНР (нг/мл) у детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников на лечении разными глюкокортикоидами

кортизола, что требует увеличения кратности приема ГК и, в частности, гидрокортизона, иногда до 4–5 раз в сутки [6, 7, 10, 12, 14]. Предложенный режим терапии часто игнорируется подростками. Так, согласно данным опроса пациентов с ВДКН в возрасте 11–18 лет, около 43% из них самостоятельно уменьшают кратность приема гидрокортизона до 1–2 раз в сутки, несмотря на рекомендации

эндокринолога, что приводит к повышению у них уровня 17-ОНР.

В современной клинической практике для лечения ВДКН рекомендуется использовать ГК короткой (гидрокортизон) и средней продолжительности действия (преднизолон) [1, 3, 4, 5, 13]. Глюкокортикоиды длительного действия (дексаметазон) назначаются только пациентам с закрытыми зонами роста. Рекомендуемые дозы преднизолона для заместительной терапии больных с ВДКН, согласно протоколу [1], составляют 2,5–5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки, гидрокортизона – 7–20 мг/м<sup>2</sup>. Согласно нашей базе данных, преднизолон получали 92 (27,7%) ребенка в средней суточной дозе 5,2±2,2 [1,25–10,86] мг/м<sup>2</sup>, гидрокортизон – 226 (68,1%) детей в дозе 16,2±7,5 [3,0–50,0] мг/м<sup>2</sup> в сутки, дексаметазон – 6 (1,8%) подростков в дозе 0,17±0,08 [0,08–0,25] мг/м<sup>2</sup> в сутки (табл. 5).

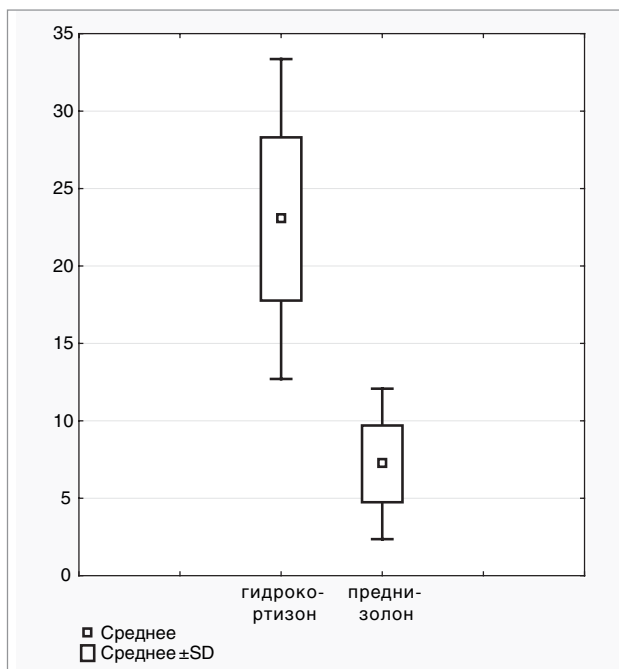
От проведения патогенетической терапии отказались родители 6 (1,8%) детей: 1 мальчика с ВФ ВДКН, 2 девочек с ПНФ, а так же 3 пациенток с ВФ с женским генотипом и мужским фенотипом, которые при рождении были зарегистрированы в мужском поле и отказались от смены пола на женский, поэтому терапию ГК не получали для предотвращения развития вторичных половых признаков по женскому типу и сохранения высокого уровня андрогенов надпочечников, обеспечивающего мужской фенотип, выбранный родителями для ребенка.

Анализ степени гормональной компенсации пациентов с ВДКН на терапии разными видами ГК показал, что в группе детей, получающих гидрокортизон, выше количество тех, у кого показатели 17-ОНР превышают (+)3σ, а также выше уровень 17-ОНР, чем у детей, находящихся на терапии преднизолоном и дексаметазоном (рис. 2, 3, табл. 4). Это может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, средняя доза преднизолона, по нашим данным, у этих пациентов составляет в среднем 5,2±2,2 [1,25–10,86] мг/м<sup>2</sup>, что превышает рекомендуемые нормативы [1, 4, 5, 13]. Во-вторых, поскольку гидрокортизон является препаратом короткого действия и, как правило, его суточную дозу рекомендуют разделять на 3–5 приемов [1, 3, 4, 7, 8], что создает определенные неудобства для пациентов, особенно подростков, и часто приводит к про-

Таблица 4

**Показатели 17-ОНР (нг/мл) у детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников на лечении разными глюкокортикоидами**

Средняя суточная доза (мг/м <sup>2</sup> )		Препарат		
		преднизолон	гидрокортизон	дексаметазон
		5,2±2,2 [1,25; 10,86]	16,2±7,5 [3,0; 50,0]	0,17±0,08 [0,08; 0,25]
Количество детей с разными показателями 17-ОНР (%)	(+)1σ - <(+)2σ	65,8	50	50
	(+)2 - (+)3σ	8,9	14,9	16,7
	> (+)3σ	25,3	35,1	33,3



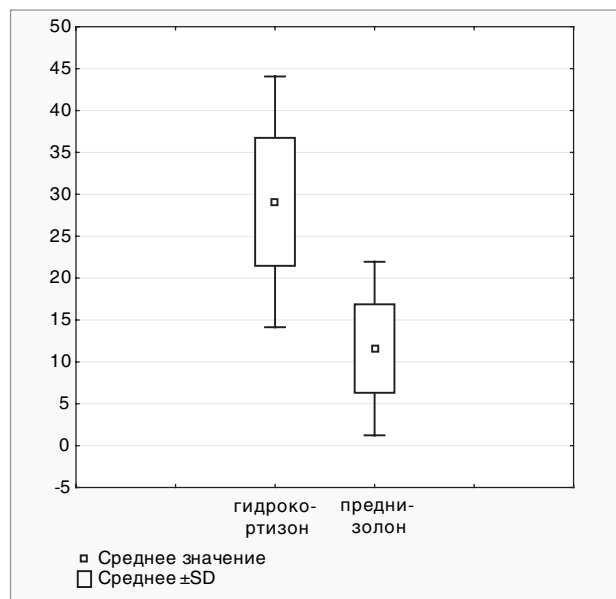
**Рис. 4.** Средние показатели уровня 17-ОНР (нг/мл) у детей с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников на терапии гидрокортизоном и преднизолоном

пускам приема препарата. При сравнительном анализе уровня 17-ОНР у пациентов с СФ и ВФ ВДКН, которые получают гидрокортизон и преднизолон, выявлена аналогичная закономерность: уровень 17-ОНР у пациентов, получающих преднизолон, ниже, чем в группе детей, получающих терапию гидрокортизоном (рис. 4, 5).

В схему лечения детей с СФ ВДКН входят, кроме ГК, также минералокортикоиды (МК). Известно, что в периоде новорожденности существует физиологическая резистентность к альдостерону, поэтому для достижения оптимальной компенсации ВДКН требуются более высокие дозы МК, с возрастом же уменьшается потребность в МК, иногда до полной их отмены [5, 10, 13].

По нашим данным, из 192 пациентов с СФ ВДКН препарат МК – флудрокортизон получают 178 (92,7%) детей в средней дозе  $0,075 \pm 0,05$  [0,025–0,3] мг/сут.

Под нашим наблюдением находились 9 пациентов с СФ ВДКН: 5 мальчиков, средний возраст которых составил 11,9 [4,9; 16,8] лет и 4 девочки в возрасте 10,1 [3,9; 17,1] лет. Эти пациенты получали ГК и МК с момента установления диагноза до возраста 1,5–4,5 лет. Затем в связи со стойко нормальными показателями калия и натрия прием МК эндокринологами был отменен. Все эти пациенты имели значительное повышение уровня



**Рис. 5.** Показатели 17-ОНР (нг/мл) у детей с вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников на терапии гидрокортизоном и преднизолоном

17-ОНР, несмотря на максимальную терапевтическую дозу ГК и оптимальную кратность их приема. После исследования уровня 17-ОНР и АРП у всех этих детей выяснилось, что показатели последнего у всех пациентов превышали нормативные значения. Это позволило подтвердить наличие у детей дефицита МК и назначить дополнительно к ГК флудрокортизон. Повторное исследование АРП и 17-ОНР проводилось через 2 месяца, которое показало, что уровни 17-ОНР и АРП значительно снизились (табл. 5) и лечение МК этим пациентам было продолжено.

В отличие от СФ, у детей с ВФ ВДКН часто присутствуют мутации, при которых сохраняется возможность синтеза в надпочечниках небольшого количества альдостерона, поэтому клинических проявлений потери соли у них нет. Однако при уменьшении в рационе этих пациентов количества поваренной соли могут появиться симптомы дефицита МК и повысится уровень АРП [10, 13, 15]. Заподозрить дефицит МК у пациентов с ВФ ВДКН при нормальных показателях калия и натрия крови возможно по такому клиническому признаку, как большая потребность в соленой пище.

В отделении эндокринологии НДСБ «Охматдет» находилось на обследовании 3 ребенка с впервые выявленной ВФ ВДКН – 2 девочки в возрасте 5 месяцев и 1 год 10 месяцев, а также 1 мальчик в возрасте 5 лет 4 месяца, у которых проявления гиперандрогении сопро-

Таблица 5

**Динамика показателей 17-ОНР и активности ренина плазмы до и после применения минералокортикоидов**

Пациенты	17-ОНР, нг/мл			АРП, нг/л		
	норма	пациенты		норма	Пациенты	
		до лечения МК	через 2 мес. лечения МК		до лечения МК	через 2 мес. лечения МК
Мальчики (n=5)	0,07-1,7	36,2 [11,1; 126,8]	10,6 <sup>1</sup> [3,3; 18,8]	7,54-42,3	126,2 [100,9; 145,9]	43,7 <sup>1</sup> [28,7; 53,6]
Девочки (n=4)	0,07-1,7	29,1 [11,5; 46,2]	9,2 <sup>1</sup> [5,8; 12,8]	7,54-42,3	117,1 [100,6; 136,5]	45,8 <sup>1</sup> [21,4; 67,1]

Примечание: <sup>1</sup> – достоверность различия показателя до и через 2 мес. лечения МК (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ).

вождались опереженням костного візаста, підвищенням рівня 17-ОНР при нормальних показателях калія і натрія в крові. Исследование АРП у этих детей показало их значительное повышение — 120,6 [87,3; 145,2] нг/л (норма для детей обоих полов 7,54–42,3 нг/л при заборе крови в вертикальном положении тела ребенка), что позволило подтвердить дефицит МК и назначить дополнительно к препаратам ГК флудрокортизон. Через 5 месяцев лечения показатели 17-ОНР у этих детей нормализовались на дозе гидрокортизона 10,1 мг/м<sup>2</sup> (средние дозы гидрокортизона по базе данных составляют 16,2±7,5 [3,0–50,0] мг/м<sup>2</sup>). При подтверждении дефицита альдостерона разной степени выраженности назначение флудрокортизона позволяет получить адекватную гормональную компенсацию на фоне минимально эффективных доз ГК, что уменьшает риск развития их системных побочных эффектов.

Поддержание нормальной компенсации ВДКН у детей является непростой задачей, так как всегда имеется риск между передозировкой и недостаточной дозой гормонов из-за лабильности обменных процессов у детей в период активного роста и развития. Исходя из анализа базы данных пациентов Украины с ВДКН, можно заключить, что необходимо проводить разъяснительную работу среди родителей и подростков с ВДКН для соблюдения рекомендованных доз и схем приема гормональных пре-

паратов, своевременно мониторировать гормональный статус для улучшения компенсации ВДКН и предупреждения развития осложнений заболевания.

### Выводы

В Украине около 50% детей с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, получают неадекватную заместительную гормональную терапию.

Среди пациентов с ВДКН с максимальными показателями 17-ОНР более (+)3σ выше нормы преобладают дети в возрасте 1–3 лет и 12–17 лет.

У детей с ВДКН, получающих лечение преднизолоном, лучший уровень гормональной компенсации заболевания по сравнению с теми, кто получает гидрокортизон, что обусловлено неадекватным режимом его приема.

Детям с СФ ВДКН в состоянии гормональной декомпенсации, а также с впервые выявленной ВФ заболевания при нормальных показателях калія и натрія в крові необхідно дослідити рівень АРП для исключения дефіцита альдостерона и проведения соответствующей коррекции лечения.

При подтверждении дефицита альдостерона дополнительное назначение препаратов МК позволяет улучшить гормональную компенсацию ВДКН на фоне минимально эффективных доз ГК.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ від 27.04.2006 р. № 254 [Електронний документ]. — Режим доступу: [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060427\\_254.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html). — Назва з екрана.
2. Про затвердження Тимчасового порядку проведення скринінгу новонароджених на адреногенітальний синдром та муковісцидоз і оцінки його результатів: наказ МОЗ від 29.03.2012 р. № 221 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0604-12>. — Назва з екрана.
3. Уроджена дисфункція кори надниркових залоз: метод. рекомендації / НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко АМН України. — Київ, 2010. — 31 с.
4. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, Suppl. 9. — P. 4133–4160.
5. Conn P. Michael Pediatric endocrinology a practical clinical guide / P. Conn. — 2nd ed. — Business Media New York, 2013. — 605 p.
6. Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia / E. Erhardt, J. Solyom, J. Homoki [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13. — P. 205–210.
7. Draper Richard. Corticosteroids and Corticosteroid Replacement Therapy 2010 [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.patient.co.uk/doctor/corticosteroids-and-corticosteroid-replacement-therapy>. — Title from screen.
8. Groschl M. Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / M. Groschl, M. Rauh, H.G. Dorr // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1200.
9. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for determination of salivary 17α-hydroxyprogesterone: a noninvasive tool for evaluating efficacy of hormone replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia / Y. Shibayama, T. Higashi, K. Shimada [et al.] // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2008. — Vol. 867. — P. 49–56.
10. Miller L Walter The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders / Miller L. Walter, Auchus J. Richard // Endocr. Rev. — 2011. — Vol. 32. — P. 81–151.
11. Pituitary-adrenal suppression in preterm, very low birth weight infants after inhaled fluticasone propionate treatment / P.C. Ng, T.F. Fok, G.W. Wong [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2390.
12. Prader A. Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler Lipoidhyperplasie der Nebennieren / A. Prader, R.E. Siebenmann // Helv. Paediatr. Acta. — 1957. — Vol. 12, № 6. — P. 569–595.
13. Sperling M. Pediatric Endocrinology / M. Sperling. — 3rd ed. — Saunders El. Sevier, 2008. — 889 p.
14. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency / P.M. Mah, R.C. Jenkins, A. Rostami-Hodjegan [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 367.
15. Witchel S.F. Congenital adrenal hyperplasia / S.F. Witchel; R. Azziz // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 116–126.

### Стан гормонального статусу дітей з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, обумовленою дефіцитом 21-гідроксилази

**Н.Б. Зелінська<sup>1</sup>, Н.Л. Погадаєва<sup>2</sup>, Є.В. Глоба<sup>1</sup>, І.Ю. Шевченко<sup>1</sup>, Т.М. Бегутова<sup>2</sup>, О.О. Хорощая<sup>2</sup>, В.Б. Малашонок<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», м. Київ, Україна

**Мета** — проаналізувати гормональний статус у дітей України з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, які знаходяться на терапії різними видами глюкокортикоїдів; розглянути вікові особливості підходу до замісної терапії цієї патології.

**Пацієнти та методи.** Створено базу даних пацієнтів віком 0–17 років із вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, обумовленою дефіцитом 21-гідроксилази. Опитано пацієнтів і їхніх батьків з приводу виконання рекомендацій лікаря щодо дотримання дозування і кратності прийому препаратів. Отримані результати статистично опрацьовані за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням програмного забезпе-

чення для персонального комп'ютера: Microsoft Excel і Statistica 6.0. Використано методи описової статистики. Виконано перевірку відповідності даних змінних нормальному розподілу за критерієм Колмогорова—Смирнова. Розподіл досліджуваної ознаки вважався нормальним при  $p > 0,05$ . Дані проаналізовано за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. Оцінено частоту наявності випадків у процентах, наведено результати як середнє значення ( $M$ )  $\pm$  стандартне відхилення ( $SD$ ). Для порівняння двох вибірок із нормальним і ненормальним розподілом застосовано  $t$ -критерій Стюдента (параметричний метод) і критерій Манна—Уїтні (непараметричний метод), відповідно, різниця вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Встановлено, що майже 50% дітей з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз отримують неадекватну замісну терапію, 35% пацієнтів мають рівень 17-ОНР вищий за нормативні показники понад  $(+3\sigma)$ . Відображено шляхи оптимізації гормональної терапії різних форм вродженої дисфункції кори надниркових залоз, обумовленої дефіцитом 21-гідроксилази.

**Висновки.** Підтримка нормальної компенсації вродженої дисфункції кори надниркових залоз у дітей є непростою завданням, оскільки завжди існує ризик між передозуванням і недостатньою дозою гормонів через лабільність обмінних процесів у дітей в період активного росту і розвитку. Необхідно проводити роз'яснювальну роботу серед батьків і підлітків із вродженою дисфункцією кори надниркових залоз для дотримання рекомендованих доз і схем прийому гормональних препаратів, своєчасно моніторувати гормональний статус для поліпшення компенсації вродженої дисфункції кори надниркових залоз і попередження розвитку ускладнень захворювання.

**Ключові слова:** вроджена дисфункція кори надниркових залоз, діти, гормональна компенсація, 17-ОНР, глюкокортикоїди, мінералокортикоїди.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):54-59;doi10.15574/PP.2015.61.54

### The state of the hormonal status of children with congenital adrenal hyperplasia dysfunction due to the 21-hydroxylase deficiency

*N.B. Zhelinskaya<sup>1</sup>, N.L. Pogadaeva<sup>2</sup>, E.V. Globa<sup>1</sup>, I.Yu. Shevchenko<sup>1</sup>, T.N. Begutova<sup>2</sup>, O.A. Horoshaya<sup>2</sup>, V.B. Malashonok<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Natsional Children's Specialized Hospital «Okhmatdet», Kiev, Ukraine

**Objective** — to analyze the hormonal status of Ukrainian children with congenital dysfunction of adrenal cortex, who were treated with different types of glucocorticoids; identify age-sensitive approach to substitution treatment of this pathology.

**Patients and methods.** A database of patients in the age of 0–17 years with congenital adrenal hyperplasia due to the 21-hydroxylase deficiency is found. Patients and their parents were interviewed about the performance of the doctor's recommendations regarding compliance with dosage and frequency of dosing. The obtained results were statistically processed with the use of standard methods of statistical analysis using software for the personal computer such as: Microsoft Excel and Statistica 6.0. Also were used the methods of descriptive statistics. The check of correspondence of examined variables to the normal distribution was performed with the use of the Kolmogorov-Smirnov test. The distribution of the investigated trait was considered normal at  $p > 0.05$ . Data were analyzed using parametric and nonparametric statistical methods. Frequency of presence of cases in percentage points is examined and the results are presented as average value ( $M$ )  $\pm$  standard deviation ( $SD$ ). The Student  $t$ -test (parametric method) was used for comparison of two samples with normal and abnormal distribution and the Mann—Whitney test (non-parametric method), respectively, the difference was considered likely at  $p < 0.05$ .

**Results.** It is found that nearly 50% of children with congenital adrenal hyperplasia receive inadequate hormone replacement therapy, 35% of patients have a level of 17 OHP, more than  $(+3\sigma)$  value exceeding regulations. The ways of optimizing of hormonal therapy of different forms of congenital adrenal hyperplasia due to the 21-hydroxylase deficiency are shown.

**Conclusions.** Maintaining of normal compensation congenital adrenal hyperplasia in children is not an easy task, as there is always a risk between the overdose and insufficient dose of hormones due to the liability of metabolic processes in children in the period of active growth and development. It is necessary to conduct explanatory work for parents and adolescents with congenital adrenal hyperplasia to meet the recommended doses and regimens of hormonal preparations, timely monitor the hormonal status for the compensation improvement of congenital adrenal hyperplasia and prevent the development of complications of the disease.

**Key words:** congenital adrenal hyperplasia, children, hormonal compensation, 17-OHP, glucocorticoids, mineralocorticoids.

#### Сведения об авторах:

**Зелинская Наталья Борисовна** — д.мед.н., ст.н.с., зав. отделом детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины. Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13 а; тел (+380 44) 254-54-62.

**Погадаева Наталья Леонидовна** — зав. отделением эндокринологи НДСБ «Охматдет». Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80; e-mail: pogadayeva@gmail.com.

**Глоба Евгения Викторовна** — к.м.н., ст.н.с. отдела детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины. Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13 а; тел (+380 44) 254-54-62.

**Шевченко Ирина Юрьевна** — н.с. отдела детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины. Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13 а; тел (+380 44) 254-54-62.

**Бегутова Татьяна Николаевна** — врач отделения эндокринологии НДСБ «Охматдет» Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80.

**Хорошая Ольга Алексеевна** — врач отделения эндокринологии НДСБ «Охматдет». Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80.

**Малашоник Виктория Борисовна** — врач отделения эндокринологии НДСБ «Охматдет». Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80.

Статья поступила в редакцию 1.02.2015 г.

УДК 618.39-021.3-074-08

О.Г. Шадрін, Б.А. Тарасюк, Н.Ф. Чернега

## Дослідження моторики жовчного міхура в дітей раннього віку з ураженням гепатобіліарної системи

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):60-62;doi10.15574/PP.2015.61.60

**Резюме.** Результати проведеної динамічної ультразвукової діагностики із застосуванням харчової стимуляції свідчать про порушення моторики жовчного міхура в дітей з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею і вродженими гепатитами. В обох групах дітей спостерігаються достовірно менші об'єми жовчного міхура натщесерце, що вказує на його перебування в частково скороченому стані. Більш суттєвими є порушення в дітей з вродженими гепатитами, коли у відповідь на харчову стимуляцію відбувається більш тривале і менш інтенсивне скорочення. Такі дані вказують на необхідність проведення діагностики моторної функції жовчного міхура в дітей раннього віку при ураженні гепатобіліарної системи з метою корекції лікування з включенням препаратів холекінетичної дії.

**Ключові слова:** пролонгована кон'югаційна жовтяниця, вроджений гепатит, ультразвукове дослідження, діти раннього віку.

### Вступ

Дослідження останніх років із застосуванням неінвазивних методів обстеження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) свідчать про значне поширення функціональних захворювань гепатобіліарної системи в дітей, основним механізмом яких є порушення моторики біліарного тракту. Актуальність даної проблеми в дітей раннього віку зростає, оскільки частота патології з кожним роком збільшується, а анатомо-фізіологічні особливості гепатобіліарної системи сприяють її реалізації.

За даними наукових досліджень, порушення моторної функції, зокрема функціональні порушення жовчного міхура (ЖМ), є одним із факторів, який спричиняє неонатальний холестаза [4]. У новонароджених і дітей перших місяців життя синдром холестазу може мати як транзиторий характер, так і бути проявом органічного ураження печінки [2]. Патогенетичні механізми транзиторийного холестазу в дітей першого року життя обумовлені передусім підвищенням синтезом жовчних кислот і незрілістю кишково-печінкової циркуляції. Остання включає недостатність процесів захоплення жовчних кислот гепатоцитами і екскреції через каналцеву мембрану, дисхолію за рахунок зниженого синтезу вторинних жовчних кислот і зменшення їх реабсорбції в кишечнику. Утворення «атилових», менш токсичних жовчних кислот знижує їх холекінетичну активність, що обумовлює сповільнення швидкості надходження кон'югованого білірубину до кишечнику [3, 5]. Такі морфофункціональні особливості гепатобіліарної системи, за даними провідних неонатологів, лежать в основі транзиторийного стану періоду новонародженості — пролонгованої кон'югаційної жовтяниці (ПКЖ) і за певних умов приводять до подальших патологічних змін у гепатобіліарній системі.

Залежно від причинних факторів функціональні порушення жовчовивідних шляхів розділяють на первинні і вторинні дискінезії. Вторинні дискінезичні розлади виникають рефлекторно при багатьох захворюваннях ШКТ. Їх особливістю є пряма залежність від проявів основного захворювання. Так, моторні порушення часто є наслідками вірусного гепатиту, системних інфекцій та впливу інтоксикації. За даними деяких авторів, існує кореляційний взаємозв'язок між перебігом гепатиту і функціональними порушеннями ЖМ [8]. Будь-які патологічні стани перинатального періоду, які супроводжують зниження оксигенації всіх систем організму, і зокрема гепатобіліарної, впливають на порушення функціонування вегетативної нервової системи, що обумовлює дисбаланс у роботі сфінктерів біліарного

тракту та верхніх відділів ШКТ, підвищує тонує гладкої мускулатури жовчовивідних шляхів, стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки [1, 2].

Таким чином, моторні порушення жовчовивідних шляхів незалежно від факторів призводять до зміни колоїдних властивостей жовчі, порушення транспорту білірубину, що в ряді випадків обумовлюють безпосередню токсичну дію на мембрани гепатоцитів. Враховуючи морфофункціональні особливості гепатобіліарної системи в дітей першого року життя, важливим є вивчення моторної функції жовчовивідних шляхів у дітей в умовах органічного ураження печінки з точки зору медикаментозної корекції патології. Поліпшення моторної функції жовчовивідних шляхів при гепатитах визначається як одна з важливих складових в усуненні патології.

**Мета** роботи — провести порівняльну характеристику моторної функції ЖМ у дітей раннього віку з вродженими гепатитами (ВГ) і ПКЖ.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 20 дітей з ПКЖ, 15 дітей з ВГ віком від 15 днів до 6 місяців життя. Групу контролю склали 15 практично здорових дітей аналогічного віку. Комплекс досліджень включав аналіз анамнестичних даних, клінічний огляд, лабораторні дослідження. ПКЖ визначалась за наявністю в дитини непрямої гіпербілірубінемії, що походить з раннього неонатального періоду, відсутністю гемолітичної хвороби новонароджених, гіпотиреозу і органічного ураження печінки. Верифікація діагнозу ВГ ґрунтувалась на термінах прояву гепатиту (перші 1–6 місяців життя). Діагностика ураження печінки проводилась на основі клінічних проявів (жовтяниці, гепатоспленомегалії, геморагічного синдрому), клініко-біохімічних показників сироватки крові (загального білірубину і його фракцій, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гамаглутаматтрансферази, протеїнограми, тимолової проби, протромбіну), гемограми. Визначались маркери: HBV (HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM, DNA HBV) та HCV (анти-HCVIgM, RNA HCV). Серологічне обстеження матері і новонародженого проводилося для виключення TORCH-інфекції (токсоплазмозу, краснухи, герпетичної та CMV-інфекції), а також інших інфекцій (вірусу імунодефіциту людини (HIV), сифілісу, туберкульозу та ін.) за показаннями.

Ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи проводилося на апараті Acuson X300 з датчиком 8–10 МГц. Для визначення моторної функції ЖМ прово-

Таблиця

Результати ультразвукової динамічної холецистографії (%)

Ознака	Діти з ПКЖ (n=20)	Діти з ВГ (n=15)	Здорові діти (n=15)
Об'єм жовчного міхура натще, см <sup>3</sup>	0,94±0,05*	0,76±0,82*	1,7±0,14
Скорочення жовчного міхура	тривалість, хв	35–40	30
	об'єм скорочення, %	27,6±2,31*	62,3±2,18
Відновлення початкового розміру жовчного міхура на 40 хв, кількість дітей	35±7,54%*	21,7±5,72*	86,67±9,08%

Примітка: \* – достовірність різниці (p<0,05) з контрольною групою.

дилася ультразвукова динамічна холецистографія із застосуванням харчової стимуляції. Початкове УЗД проводилося натщесерце (через 3–4 год. після останнього годування). Потім після годування дитини проводилися повторні дослідження на 5, 10, 20, 30 і 40 хвилинах.

Об'єм (V) ЖМ розраховувався за такою формулою:

$$V=0,523 \times L \times D^2,$$

де L – довжина, а D – ширина в найбільш широкій частині [6].

Дані досліджень опрацьовувалися методами математичної статистики, використовувалися параметричні методи (критерій Стюдента). Критичне значення рівня значущості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою програми Excell XP.

### Результати дослідження та їх обговорення

Біохімічне дослідження крові показало, що в усіх дітей з ПКЖ відмічалось підвищення рівня загального білірубину сироватки за рахунок його непрямої фракції; середнє значення цього показника – 234,8±13,2 мкмоль/л. Рівень прямого білірубину в переважній більшості (90,0%) немовлят не перевищував 15% від рівня загального білірубину і склав 19,2±1,5 мкмоль/л. Показники сироваткових ферментів АЛТ та АСТ у немовлят із ПКЖ, які вважаються основними індикаторами активності патологічного процесу в печінці, мали певні особливості. Так, рівень ферменту АЛТ в обстежених дітей був у межах норми і становив 0,37±0,02 од/л, однак коливався від 0,03 до 1,05 од/л, підвищена активність АЛТ відмічалась майже у кожній п'ятій (25,0%) дитини. Рівень загального білірубину в немовлят із нормальним рівнем АЛТ і підвищеним його вмістом достовірно не різнився і становив відповідно 249,6±15,03 і 219,47±31,3 мкмоль/л (p>0,05). Активність ферменту АСТ у дітей з ПКЖ була підвищена і становила 51,1 од/л. Підвищення активності амінотрансфераз, за даними літератури [7], виникає внаслідок порушення структури клітин печінки, передусім гепатоцитів, що в дітей з ПКЖ, можливо, обумовлено токсичною дією білірубину на гепатоцити і впливом патологічних факторів перинатального періоду.

Підвищені рівні сироваткових трансаміназ і прямого білірубину, які відмічались майже в кожній третій (34,2%) дитини з ПКЖ, потребують вивчення функціонального стану гепатобіліарної системи в цих дітей. Результати УЗД гепатобіліарної системи засвідчили, що в переважній більшості (70,0%) немовлят із ПКЖ виявлялися відхилення у вигляді збільшення передньозаднього розміру печінки та підвищення ехогеності паренхіми печінки, що, на нашу думку, відображає підвищене навантаження на печінку у зв'язку зі збільшенням кількості білірубину, який підлягає виведенню, та його тривалою персистенцією в організмі дитини.

Клінічна картина в дітей з ВГ характеризувалася значним поліморфізмом. Основним проявом була гепато-

мегалія – 14 (93,3%), гепатомегалія супроводжувалася збільшенням селезінки – 6 (40,0%). У клінічній картині обстежених дітей домінували інтоксикація – 14 (93,3%), диспептичні порушення – 12 (86,0%). Провідне місце серед ВГ займав CMV-гепатит – 7 (46,6%). Клінічні прояви CMV-гепатиту включали жовтяницю – 5 (71,4%), різного ступеня гепатоспленомегалію – 6 (85,7%), інтоксикаційний синдром – 7 (100,0%), епізоди ахолічного випорожнення, транзиторну неврологічну симптоматику. Рівні АЛТ та АСТ були у 2 рази вищими за норму у 2 (28,6%) випадках. В 1 дитини з CMV спостерігалось поєднання цієї інфекції з токсоплазмозом, у 2 немовлят – із герпетичною інфекцією. При цьому клінічна картина не мала специфічних проявів, при народженні діти не мали явних ознак інфекційного захворювання, при подальшому обстеженні виявлялись гепатоспленомегалія, жовтяниця, ураження центральної нервової системи. Перинатальний гепатит В був в 1 дитини. Печінкові проби перевищували норму у 2–4 рази. Виявлені маркери HBV-HBsAg, позитивна DNA HBV визначались протягом усього періоду спостереження. У значної частки (46,6%) дітей із ВГ етіологічний чинник хвороби не виявлявся, за ознаками перебігу (гепатоспленомегалія, підвищення активності цитолітичних ферментів) діагностувався, так званий, криптогенний гепатит.

Динамічне УЗД жовчного міхура із застосуванням харчової стимуляції виявило певні відмінності у здорових дітей та немовлят із ПКЖ (табл.).

При аналізі результатів УЗД ЖМ у дітей з ПКЖ і ВГ виявлялися достовірно відмінні ознаки щодо об'єму ЖМ порівняно зі здоровими дітьми. Так, об'єм у здорових дітей у середньому становив 1,7±0,14 см<sup>3</sup>. У дітей із ПКЖ і ВГ об'єм натщесерце був майже вдвічі меншим, ніж у здорових дітей – відповідно 0,94±0,05 і 0,76±0,82 см<sup>3</sup>, (p<0,01). В 11 (55,0%) дітей із ПКЖ об'єм натщесерце становив ≤1,0 см<sup>3</sup>, а у 4 (20,0%) дітей – ≤0,5 см<sup>3</sup>, що вказало на перебування ЖМ у частково скороченому стані. У 7 (35,0%) дітей з ВГ об'єм натщесерце становив ≤1,0 см<sup>3</sup>, а у 2 (10,0%) дітей – ≤0,5 см<sup>3</sup>. Такі дані вказали на перебування ЖМ у дітей з ПКЖ і ВГ у частково скороченому стані. Скорочення ЖМ після харчової стимуляції у здорових дітей відбувалось протягом 30 хв. (у середньому на 62,3±3,5%), а відновлення розміру відмічалось на 40-й хвилині дослідження в переважній більшості (85,0%) дітей. При обстеженні немовлят із ПКЖ виявлено, що в більшості скорочення було менш інтенсивним (у середньому на 38,6±4,2%) і менш тривалим (до 10–20-ї хвилини) порівняно із групою здорових. У дітей з ВГ скорочення відбувалось повільно (в середньому на 27,6±3,8% і тривало протягом 35–40 хв. Звертала на себе увагу затримка відновлення початкових розмірів ЖМ у дітей з жовтяницею – на 40-й хвилині вона відмічалася тільки у 7 (35,0%) дітей, у 3 (15,0%) дітей, навпаки, – через 30–40 хв після стимуляції надмір-

но збільшувалися розміри ЖМ — в 1,4–2 рази щодо початкового показника. У дітей з ВГ відновлення розмірів на 40-й хвилині відмічалось лише у 13,3% дітей, а збільшення розмірів ЖМ не зареєстровано в жодному випадку.

### Висновки

Таким чином, результати проведеної динамічної УЗД із застосуванням харчової стимуляції свідчать про порушення

моторики ЖМ у дітей із ПКЖ і ВГ. В обох групах відмічаються достовірно менші об'єми ЖМ натщесерце, що вказує на його перебування в частково скороченому стані. Більш суттєвими є порушення в дітей з ВГ, коли у відповідь на харчову стимуляцію відбувається тривале і менш інтенсивне скорочення ЖМ. Такі дані вказують на необхідність проведення діагностики моторної функції ЖМ у дітей раннього віку при ураженні гепатобіліарної системи з метою корекції лікування з включенням препаратів холекінетичної дії.

### ЛІТЕРАТУРА

- Бердникова Е.К. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / Е.К. Бердникова, Е.С. Кешишян // РМЖ. — 2006. — № 14 (19). — С. 1397–1400.
- Вегетативные дисфункции у грудных детей с гастроинтестинальными нарушениями на фоне перинатального поражения ЦНС / Е.Б. Копылова, О.А. Петрова, Р.Р. Шиялев [и др.] // Педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 19–22.
- Володин Н.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики / Н.Н. Володин, А.В. Дегтярева, Д.Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 5. — С. 18–32.
- Дегтярьова А.В. Диференціальна діагностика і принципи етіопатогенетичного лікування захворювань печінки і жовчних шляхів у новонароджених і дітей раннього віку: дис. ... д.мед.н. / А.В. Дегтярьова. — Москва, 2008.
- Логинова И.А. Новые подходы в лечении неонатальных желтух / И.А. Логинова, Е.Ю. Долидович, С.В. Кузьмина // Медицинский журнал. — 2008. — № 2 (24). — С. 46–48.
- Практическое значение динамического исследования моторной функции желчного пузыря у детей / М.И. Пыков, Ф.Н. Иззатдуст, Н.А. Коровина [и др.] // Рос. вестник перинат. и педиатрии. — 2006. — № 6. — С. 87–90.
- Справочник детского гастроэнтеролога / под ред. проф. Денисовой М.Ф., проф. Шадрина О.Г. — Киев: ООО «Доктор-Медиа», 2011. — 350 с.
- Comparative study of gallbladder motility in patients with chronic HCV hepatitis and with HCV cirrhosis / С. Buza?, О. Chira, Т. Mocan, М. Acalovschi // Rom. J. Intern. Med. — 2011. — Vol. 49 (1). — P. 37–44.
- Frederick J.S. Neonatal Cholestasis / J.S. Frederick // Pediatrics in Review. — 2004. — Vol. 25. — P. 388–396.

#### Исследование моторики желчного пузыря у детей раннего возраста с поражением гепатобилиарной системы

**О.Г. Шадрин, Б.А. Тарасюк, Н.Ф. Чернега**

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

**Резюме.** Результаты проведенной динамической ультразвуковой диагностики с применением пищевой стимуляции свидетельствуют о нарушении моторики желчного пузыря у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой и врожденными гепатитами. В обеих группах детей наблюдаются достоверно меньшие объемы желчного пузыря натощак, что указывает на его пребывание в частично сокращенном состоянии. Более существенными являются нарушения у детей с врожденными гепатитами, когда в ответ на пищевую стимуляцию происходит более длительное и менее интенсивное сокращение. Такие данные указывают на необходимость проведения диагностики моторной функции желчного пузыря у детей раннего возраста при поражении пищеварительной системы с целью коррекции лечения с включением препаратов холекинетического действия.

**Ключевые слова:** пролонгированная конъюгационная желтуха, врожденный гепатит, ультразвуковое исследование, дети раннего возраста.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):60-62;doi10.15574/PP.2015.61.60

#### The research of gallbladder motility with the lesions of hepatobiliary system in the group of early-aged children

**O.G. Shadrin, B.A. Tarasyuk, N.F. Chernega**

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

**Summary.** The results of dynamic ultrasound diagnosis with the use of food stimulation indicate the gallbladder dysmotility in the group of children with prolonged jaundice and inherent hepatitis. Both groups of children showed a significant lower gallbladder volume being on an empty stomach. This fact indicates its condition in partially reduced state. More significant disturbances had children with inherent hepatitis. We could notice more durable and less intense contractions in response to food stimulation. These facts indicate the necessity of the gallbladder motor function diagnostic of early-aged children with the hepatobiliary system lesions. It is very important for the correction treatment with the inclusion of holikinetic action medicines.

**Key words:** prolonged conjugation jaundice, inherent hepatitis, ultrasound diagnosis, early-aged children.

#### Сведения об авторах:

**Шадрин Олег Геннадиевич** — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

**Тарасюк Борис Андреевич** — д.мед.н., гл.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Чернега Наталья Федоровна** — н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Статья поступила в редакцию 3.03.2015 г.



О.В. Тяжка, В.В. Сміщук, Т.С. Брюзгіна

## Значення біохімічного дослідження жовчі як індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в дітей з холелітазом

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):63-67;doi10.15574/PP.2015.61.63

**Мета** — дослідити вміст жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в жовчі дітей з холелітазом та групи ризику щодо цього захворювання методом газорідинної та тонкошарової хроматографії; оцінити виявлені порушення.

**Пацієнти та методи.** Проведено дослідження вмісту жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину жовчі 32 пацієнтів віком від 3 до 18 років з гепатобілярною патологією: 20 хворих на холелітаз (I група), 12 дітей із групи ризику (II група) методом газорідинної та тонкошарової хроматографії.

**Результати.** Виявлено порушення вмісту жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину жовчі в пацієнтів обох груп з достовірними відмінностями за окремими показниками. Підвищений рівень холестерину, міристинової, стеаринової, пальмітинової, пента- та гептадеканої, арахідонової та лінолеїнової жирних кислот, зниження олеїнової та лінолеїнової жирних кислот свідчать про порушення метаболізму ліпідів в організмі та в гепатобілярній системі. Знижений рівень фосфатидилхоліну, підвищений вміст сфінгомеліну та лізофосфатидилхоліну (токсичних фракцій фосфоліпідів, що є індикатором активізації процесів пероксидного окислення ліпідів) у пацієнтів обох груп, порушене співвідношення фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну (пов'язане зі зменшенням активності антиоксидантних систем, які реагують на пошкодження клітинних мембран, і свідчить про підвищений синтез фосфатидилхоліну з фосфатидилетаноламіну), а також підвищений рівень фосфатидилінозитулу (показник мембранодеструкції) у пацієнтів із холелітазом підтверджують роль порушення метаболізму фосфоліпідів у розвитку холелітазу в дітей.

**Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність визначення складу жирних кислот, фосфоліпідів і холестерину жовчі в пацієнтів групи ризику з метою профілактики холелітазу, хворих на жовчнокам'яну хворобу для поліпшення ефективності лікування. Після виявлення порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів і холестерину в дітей обох груп рекомендується застосовувати препарати лецитину (ліволакт), омега-3-поліненасичених жирних кислот (смайт-омега), пробіотики (біфілакт) та природні сорбенти (мультисорб).

**Ключові слова:** діти, холелітаз, жирні кислоти, фосфоліпіди, холестерин, профілактика.

### Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), або холелітаз, є одним з найбільш поширених захворювань у світі (10–20% у загальній популяції), що завдає економічних збитків системі охорони здоров'я, поступаючись першістю лише атеросклерозу, та призводить до хірургічного втручання з розвитком подальших ускладнень, що знижує якість життя та соціальну адаптацію хворого. На сьогодні холелітаз вважають «хворобою добробуту», оскільки найвища її частота саме в розвинених, цивілізованих країнах; це пов'язано, насамперед, зі зміною харчових тенденцій і дає змогу зарахувати захворювання до холестеринозів — захворювань, патогенез яких пов'язаний з порушенням ліпідного обміну та накопиченням холестерину в організмі, що перебігає на фоні ліпідного дистрес-синдрому та супроводжується активізацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1, 12, 13, 17].

Протягом останніх 10 років частота холелітазу в дорослому та дитячому віці в загальній популяції зросла в десять разів [10]. Омолодження ЖКХ, з одного боку, пов'язане з підвищенням діагностичних можливостей у зв'язку з широким упровадженням у практику інструментальних методів діагностики (УЗД), з іншого — зміною способу життя та харчування дитини [16]. Це змушує розглядати холелітаз як загальнопедіатричну проблему і обґрунтовує необхідність більш широкого застосування сучасних інтраскопічних методів дослідження для диференційної діагностики захворювань гепатобілярної системи, у тому числі дуоденального зондування з подальшим мікроскопічним і біохімічним дослідженням жовчі, яке, за уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ №59 від 29.01.2013), є єдиним достовірним методом діагностики ранніх стадій холелітазу.

За даними літератури, питома вага ЖКХ серед захворювань травної системи в дітей України становить 1,3–3,3%, проте це не відображає істинної частоти захво-

рюваності, оскільки враховуються лише випадки «кам'яної» стадії холелітазу, а ранні його прояви з біохімічними та біофізичними порушеннями властивостей жовчі не діагностуються і поглинаються діагнозами «білярна дисфункція» (дискінезія) або «хронічний холецистит». Частота холелітазу серед дитячого населення в Україні становить 0,2 на 1000 дітей, в окремих регіонах України — 0,1–2,7%, тобто 4,3% у структурі захворювань органів травлення [2, 6, 8, 11].

Холелітаз є однією з найважливіх і невирішених проблем у дитячій гастроентерології внаслідок високої частоти генетичних та метаболічних порушень, хронічного рецидивного перебігу, розвитку важких ускладнень, що знижує в майбутньому якість життя дитини та її соціальну адаптацію [4, 11].

Серед різноманіття керованих факторів ризику, що призводять до холелітазу в дитячому віці, слід виділити якісні та кількісні зміни в харчуванні, що не відповідають потребам та віку дитини, у тому числі раннє штучне вигодовування, малорухомих спосіб життя, збільшення у дітей стресових ситуацій, погіршення екологічної обстановки, неконтрольоване використання ліків (особливо антибіотиків та гормонів) [3, 9].

За даними літератури, в основі патофізіологічних змін фізико-хімічних властивостей жовчі лежить не лише зниження кількості циркулюючих жовчних кислот, але й абсолютний чи відносний дефіцит фосфоліпідів, антиоксидантів і поліненасичених жирних кислот — ЖК (Wang H.H., 1995), що активно метаболізуються в умовах екологічного стресу для підтримання стабільної діяльності клітинних і субклітинних мембран гепатоцитів [7].

Відомо, що первинні холева та хенодеоксихолева ЖК стимулюють секрецію лецитину, що містить лінолеву і пальмітинову ЖК, а вторинна деоксихолева кислота — лецитину, що містить арахідонову й пальмітинову ЖК. Арахідонат лецитину (токсична фракція) при дифузії в слизову жовчного міхура активує фосфоліпазу А2, що розщеплює його на лізолецитин і арахідонову кислоту.

Це сприяє активації прогестеронового циклу з наступним перетворенням арахідонової кислоти в простагландини E2 і F2a і гіперсекреції муцину слизовою оболонкою жовчного міхура, що підвищує в'язкість жовчі.

Якісне порушення жирнокислотного та фосфоліпідного метаболізму зумовлене збільшенням екзогенним надходженням транс-жирних кислот з їжею. Фосфоліпіди (ФЛ), що мають у своєму складі насичені транс-жирними кислотами ацильні ланцюги, легко, на відміну від ФЛ із цис-ненасиченими ацильними ланцюжками, вбудовуються в холестериново-фосфоліпідний бішар, витісняючи останні. Крім того, порушується метаболізм вищих жирних кислот та їх співвідношення (C18:2>C18:1>C20:4). Дефіцит фосфатидилхоліну або зменшення в його складі природних цис-форм жирних кислот (ЖК), перенасичення жовчі холестерином (ХС) та арахідоновою ЖК можуть лежати в основі етіопатогенезу холелітіазу в дітей.

Наукових робіт з приводу дослідження жирнокислотного та фосфоліпідного спектра сироватки крові та жовчі хворих на холелітіаз, особливо дітей, ще не достатньо, проте існують певні повідомлення щодо цього в наукових виданнях за останні роки.

Беручи до уваги низьку ефективність та високу вартість лікування урсодезоксихолевою кислотою і неминучість у подальшому хірургічного лікування з подальшими його наслідками, необхідно змінити підхід до етіопатогенезу, профілактики та лікування холелітіазу в дорослих та дітей [4, 9, 12, 15].

Враховуючи вищевикладені аргументи щодо проблеми холелітіазу в дитячому віці, нашим завданням стало розширення знань про етіопатогенез ЖКХ у дітей в аспекті порушення ліпідного метаболізму.

**Мета** роботи – дослідити вміст ЖК, ФЛ і ХС у жовчі пацієнтів із холелітіазом та групи ризику щодо цього захворювання методом газорідної та тонкошарової хроматографії; встановити можливі причини виявлених порушень.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 32 пацієнти віком від 3 до 18 років із гепатобілярною патологією, які знаходились на обстеженні та лікуванні в педіатричному відділенні ДЗ ДКЛ № 1 ДТГО ПЗЗ ст. Київ, що були розподілені на дві групи спостереження: I група – діти з холелітіазом на різних його стадіях – 20 (62,5%) пацієнтів, II група – діти із функціональними захворюваннями біліарної системи, що

мали обтяжений сімейний анамнез по холелітіазу (група ризику по холелітіазу) – 12 (64%) пацієнтів. Діагноз холелітіазу підтверджували завдяки комплексній оцінці клініко-лабораторних даних, результатів ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та дуоденально-го зондування з мікроскопічним та біохімічним дослідженням жовчі. Для виявлення порушень ліпідного метаболізму дітям визначали рівень та вміст ЖК, ФЛ та ХС жовчі, застосовуючи методи газорідної та мікротонкошарової хроматографії. Статистичну обробку проводили з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідивши рівні ЖК у жовчі, ми виявили достовірні відмінності показників у дітей обох груп (табл. 1).

Вміст міристинової ЖК був вищим у пацієнтів із холелітіазом (3,34±3,04%), ніж у дітей групи ризику (2,67±0,49%), що свідчить про її накопичення в жовчі під час прогресування патологічного процесу. У здорових дітей кумуляції міристинової ЖК у жовчі не відбувається. Те саме стосується інших насичених ЖК: пальмітинової, пента- та гептадеканової. Накопичення пальмітинової та міристинової ЖК у жовчі можна пояснити підвищенням споживання продуктів, що містять пальмову олію. У її складі пальмітинова ЖК складає 44,3%, а міристинова – 1,1%. Оскільки температура плавлення пальмової олії значно вища (38–40°C), ніж в інших рідких олій, це може пояснювати накопичення її складників в організмі людини з підвищенням рівня загального ХС та ліпопротеїдів низької щільності. Щодо іншої насиченої ЖК – стеаринової, то достовірне зниження її рівня відбувається в обох групах пацієнтів порівняно з контролем. Більш виражене зниження спостерігається у пацієнтів із холелітіазом – майже в 2 рази (4,96±1,74%), у пацієнтів із групи ризику – на 25% (6,77±1,79%).

Під час аналізу вмісту ненасиченої олеїнової ЖК встановлено, що в пацієнтів обох груп рівень її знижується в 1,7 разу і становить 9,93±1,69% у групі ризику та дещо менше – 9,54±3,14% у пацієнтів із холелітіазом. Водночас, спостерігається зменшення вмісту лінолевої ЖК, що є більш вираженим у пацієнтів з холелітіазом – на 33% (30,38±8,28%) нижче контролю. У пацієнтів із групи ризику рівень лінолевої ЖК зменшується на 15% (38,6±9,42%). Збільшення рівня лінолевої кислоти спостерігається в пацієнтів обох груп, причому в пацієнтів із холелітіазом він більш високий (0,88±0,39%) порівняно з пацієнтами групи ризику (0,6±0,25%).

Таблиця 1

Рівні жирних кислот жовчі в досліджуваних групах дітей

Показник (вміст ЖК, %)	Група дітей з холелітіазом (I група) (n=20)	Група ризику (II група) (n=12)	Контроль	P (група 1-2)
	M±SD	M±SD	M±SD	
C14:0 (міристинова)	3,34±3,04*	2,67±0,49*	0,00±0,00	p=0,455
C15:0 (пентадеканова)	0,68±0,25*	0,43±0,18*	0,00±0,00	p=0,005
C16:0 (пальмітинова)	30,68±12,39*	31,03±10,65*	23,7±1,5	p=0,935
C17:0 (гептадеканова)	0,82±0,54*	0,33±0,19*	0,00±0,00	p=0,005
C18:0 (стеаринова)	4,96±1,74*	6,77±1,79*	9,1±0,7	p=0,0086
C18:1 (олеїнова)	9,54±3,14*	9,93±1,69*	16,9±1,0	p=0,6925
C18:2 (лінолева)	30,38±8,28*	38,6±9,42*	45,6±1,0	p=0,0149
C18:3 (ліноленова)	0,88±0,39*	0,6±0,25*	0,5±0,1	p=0,034
C20:4 (арахідонова)	17,94±2,20*	9,63±3,91*	4,2±0,5	p=0,0001
Насичені ЖК	40,48±1,53*	41,33±8,56*	32,8±2,0	p=0,8141
Ненасичені ЖК	58,78±9,13*	58,67±8,78*	67,2±2,0	p=0,9725
Поліненасичені ЖК	49,20±6,57*	48,83±6,83*	50,3±2,0	p=0,8814

Примітки: \* – p<0,05 різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

**Рівень та вміст фосфоліпідів і холестерину в жовчі обстежуваних пацієнтів**

Показник		Групи		p (між групами)
		діти з холелітіазом (I група) (n=20)	група ризику (II група) (n=12)	
		M±SD	M±SD	
PE (фосфатидилетаноламін)	%	7,61±3,75*	28,8±4,53*	p=0,0001
	мкг/мл	0,83±0,46	0,82±0,09	p=0,9864
PC (фосфатидилхолін)	%	51,03±5,81*	39,6±5,22*	p=0,036
	мкг/мл	5,34±2,28*	1,13±0,18*	p=0,0376
PS (фосфатидилсерин)	%	0,34±0,25*	4,88±2,9*	p=0,0007
	мкг/мл	0,043±0,01*	0,14±0,11*	p=0,014
PI (фосфатидилінозитол)	%	4,55±3,28	9,35±3,22	p=0,09
	мкг/мл	0,46±0,32	0,27±0,18	p=0,4847
SM (сфінгомієлін)	%	20,29±6,85	21,6±3,39	p=0,9489
	мкг/мл	2,29±0,54	0,62±0,09	p=0,5239
DPG (дифосфатидилгліцерол)	%	11,70±8,18	4,88±2,90	p=0,292
	мкг/мл	1,24±0,85	0,14±0,19	p=0,1221
LPC (лізофосфатидилхолін)	%	6,98±2,32*	0*	p=0,004
	мкг/мл	0,73±0,18*	0*	p=0,0006
PI (сума фосфоліпідів)	мкг/мл	10,69±1,36*	2,57±0,40*	p=0,0001
Холестерин	мкг/мл	257,13±29,74*	169,78±26,68*	p=0,0055
Холестерин/фосфоліпід		23,99±11,01*	59,36±9,33*	p=0,0033
Холестерин/фосфатидилхолін		59,56±27,34*	134,73±21,17*	p=0,0076
Фосфатидилхолін/холестерин×100		6,09±1,73*	0,60±0,09*	p=0,0026

Примітка: \*p – оцінка статистичної значущої різниці між групами за критерієм Манна–Уїтні.

Вміст арахідонової ЖК перевищує нормальний більш ніж у 4 рази в пацієнтів з холелітіазом і становить 17,94±2,20% (при нормальному – 4,2±0,5%). У пацієнтів групи ризику рівень арахідонової ЖК перевищує такий у групі контролю удвічі (9,63±3,91%). Це свідчить про більш виражену активацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) під час розвитку холелітіазу в дітей.

У пацієнтів з холелітіазом та групи ризику спостерігається підвищення рівня насичених ЖК порівняно з контролем, що становить 40,48±1,53% та 41,33±8,56% відповідно. Щодо вмісту ненасичених та поліненасичених ЖК, то він однаково зменшується в пацієнтів обох груп.

Холестерин і фосфоліпід (98% – фосфатидилхолін) становлять ліпідний комплекс жовчі. У нормальній жовчі ХС знаходиться в розчиненому стані, цьому сприяють жовчні кислоти (холева, деоксихолева та хенодеоксихолева кислоти) – 67%, а також ФЛ (лецитин – фосфатидилхолін), які утворюють з ХС спеціальні комплекси, що називаються міцелами. У випадку зниження концентрації в жовчі цих компонентів створюються умови для випадання ХС в осад та його кристалізації.

Для розуміння механізмів формування холелітіазу в дітей ми дослідили фосфоліпідний склад і вміст ХС жовчі хворих дітей та пацієнтів з групи ризику, а також коефіцієнти співвідношення між собою загальних ФЛ, ХС та фосфатидилхоліну/лецитину (табл. 2).

Аналіз фосфоліпідного спектра жовчі показує достовірні відмінності вмісту ФЛ жовчі в пацієнтів обох груп (табл. 2).

Рівень фосфатидилетаноламіну у хворих на холелітіаз достовірно нижчий (7,61±3,75%) порівняно з дітьми групи ризику (28,8±4,53%) (p=0,0001). Це супроводжується одночасним достовірним підвищенням рівня фосфатидилхоліну (51,03±5,81% та 5,34±2,28 мкг/мл), що свідчить про зниження активності антиоксидантних систем, які реагують на пошкодження клітинних мембран, та про порушення їх проникності в пацієнтів із холелітіазом.

Вміст фосфатидилхоліну в жовчі здорових дітей становить 90%, а в обстежених нами пацієнтів він знижений

і становить 39,6±5,22% у групі ризику і 51,03±5,81% у хворих на холелітіаз. Це ще раз підтверджує той факт, що дефіцит есенціальних фосфоліпідів лежить в основі формування ЖКХ.

Підвищення вмісту фосфатидилхоліну у пацієнтів з холелітіазом супроводжується підвищенням рівня лізофосфатидилхоліну (6,98±2,32% та 0,73±0,18 мкг/мл). Вміст фосфатидилхоліну в дітей з групи ризику значно менший – 39,6±5,22% (1,13±0,18 мкг/мл), а лізофосфатидилхоліну немає. Накопичення лізофосфатидилхоліну свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ і підвищення активності фосфоліпаз, які вибірково руйнують ліпіди мембран, порушуючи їх стабільність. Підвищений рівень лізофосфатидилхоліну та вільних ЖК у жовчі лежить в основі етіопатогенезу холелітіазу та інших захворювань гепатобіліарної системи і обумовлений порушенням кількісного та якісного складу ліпідів, що надходять з їжею [15].

Під час оцінки вмісту фосфатидилінозитолу виявлено, що він удвічі нижчий (4,55±3,28%) у хворих дітей порівняно з групою ризику (9,35±3,22%), а вміст сфінгомієліну майже в 4 рази підвищений – 2,29±0,54 мкг/мл та 0,62±0,09 мкг/мл, відповідно. Як і в сироватці крові, сума фосфоліпідів більша у хворих на холелітіаз (10,69±1,36 мкг/мл). Вона в 4 рази перевищує цей показник у жовчі дітей з групи ризику (2,57±0,40 мкг/мл) (p між групами = 0,0001). Враховуючи дані жирнокислотного вмісту жовчі пацієнтів із холелітіазом (накопичення арахідонової та пальмітинової ЖК), ми можемо припустити, що фосфатидилхолін (лецитин) у жовчі хворих на холелітіаз представлений арахідонатом лецитину та дипальмітоїлфосфатидилхоліном, які відіграють важливу роль у патогенезі холелітіазу.

За умови зниженого вмісту фосфоліпідів дипальмітоїлфосфатидилхолін та сфінгомієлін підвищують кристалізацію холестерину жовчі (A. Moschetta, 2001).

Дослідження вмісту холестерину жовчі методом газорідинної хроматографії показує, що його вміст у пацієнтів з холелітіазом у 1,5 разу вищий (257,13±29,74 мкг/л), ніж у пацієнтів групи ризику (169,78±26,68 мкг/мл)

( $p=0,0055$ ). Це свідчить про насичення холестерином жовчі та підвищення її літогенності.

Крім того, для оцінки літогенності жовчі ми порівняли співвідношення між собою загальних ФЛ, ХС та лецитину. Установлено, що співвідношення холестерин/фосфоліпіди в 2,5 разу менше в пацієнтів із холелітазом ( $23,99 \pm 11,01$ ) порівняно з групою ризику ( $59,36 \pm 9,33$ ) ( $p$  між групами =  $0,0033$ ). Водночас, спостерігається аналогічне достовірне зниження співвідношення холестерин/лецитин у хворих дітей ( $59,56 \pm 27,34$ ). У пацієнтів групи ризику цей показник значно вищий і становить  $134,73 \pm 21,17$  ( $p=0,0076$ ).

Достовірним показником для оцінки літогенності жовчі можна вважати коефіцієнт: фосфатидилхолін/холестерин  $\times 100$ . Його значення в дітей, хворих на холелітаз у 10 разів перевищує аналогічний у дітей групи ризику і становлять  $6,09 \pm 1,73$  та  $0,60 \pm 0,09$ , відповідно.

За даними літератури, коефіцієнт співвідношення сфінгомієліну до фосфатидилхоліну вказує на зменшення «плинності» мембран — отже, збільшення їх проникності (Гурін В.І., 1986 р.), а співвідношення фосфатидилхоліну до лізофосфатидилхоліну — на зниження активності процесів реакціонування, накопичення лізофосфатидилхоліну на мембранах та їх деструкцію (Кучаренко Н.Є., Васильєв А.Н., 1985 р.), тобто об'єднуються два напрямки біохімічних процесів, спрямованих на руйнування печінкових клітин. В обстежених пацієнтів співвідношення сфінгомієліну до фосфатидилхоліну в жовчі пацієнтів із холелітазом становить  $0,55$ , у дітей групи ризику —  $0,39$ , а фосфатидилхоліну до лізофосфатидилхоліну в дітей з ЖКХ —  $7,3$ , на відміну від дітей групи ризику —  $0$ , що пов'язано з браком лізофосфатидилхоліну в жовчі. Про посилення процесів мембранодеструкції також свідчить підвищений рівень фосфатидилсерину, проте в обстежених нами пацієнтів цього не спостерігається.

Виявлені достовірні відмінності показників жовчі можна використовувати для прогнозування ризику холелітазу в дітей.

## Висновки

1. У пацієнтів з холелітазом та групи ризику спостерігаються однонаправлені порушення вмісту ЖК у жовчі, що проявляються підвищенням показників міристинової стеаринової, пальмітинової, пента- та гептадеканової насичених ЖК і свідчать про порушення ліпідного метаболізму в організмі. Це може бути зумовлене підвищенням надходження до організму продуктів, що містять пальмову олію. Крім того, спостерігається зростання рівнів арахідонової та ліноленової ЖК водночас зі зниженням олеїнової та лінолевої ЖК, що є індикатором порушення ліпідного метаболізму в гепатобілярній системі і може бути результатом включення до нього транс-форм ЖК, які надходять з їжею. Виявлені порушення жирнокислотного метаболізму більш виражені в пацієнтів із холелітазом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Желчнокаменная болезнь у детей как проявление липидного дистресс-синдрома / Ю.В. Белоусов, Е.В. Шутова // Здоров'я України. — 2012. — С. 47—49.
2. Белоусов Ю.В. Начальная (докамневая) стадия желчнокаменной болезни у детей / Ю.В. Белоусов, Е.В. Шутова // Современная педиатрия. — 2011. — № 1 (35). — С. 78—80.
3. Гаценко В.П. Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчно-каменной болезнью и холестерозом желчного пузыря / В.П. Гаценко, Е.Р. Атькова, Р.А. Иванченкова // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 15—19.

2. Знижений рівень фосфатидилхоліну та підвищений вміст сфінгомієліну в пацієнтів обох груп, порушене співвідношення фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну (свідчить про підвищений синтез фосфатидилхоліну з фосфатидилетаноламіну та зменшення активності антиоксидантних систем, які реагують на пошкодження клітинних мембран, тобто є діагностичною ознакою порушення їх проникності), а також підвищений рівень фосфатидилінозитолу (показник мембранодеструкції) та лізофосфатидилхоліну в пацієнтів з холелітазом підтверджують роль порушення метаболізму ФЛ у розвитку ЖКХ у дітей.

3. Накопичення лізофосфатидилхоліну (токсичної фракції фосфоліпідів) свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ і підвищення активності фосфоліпаз, які вибірково руйнують ліпіди мембран, порушуючи їх стабільність.

4. Враховуючи дані жирнокислотного вмісту жовчі пацієнтів із холелітазом (накопичення арахідонової та пальмітинової ЖК), ми можемо припустити, що фосфатидилхолін (лецитин) у жовчі хворих на холелітаз представлений арахідонатом лецитину та дипальмітоїлфосфатидилхоліном, які відіграють важливу роль у патогенезі холелітазу. За умови зниженого вмісту ФЛ дипальмітоїлфосфатидилхолін та сфінгомієлін підвищують кристалізацію холестерину жовчі. Підвищений рівень лізофосфатидилхоліну та сфінгомієліну, накопичення ХС та певних ЖК у жовчі лежить в основі етіопатогенезу холелітазу та інших захворювань гепатобілярної системи і може бути результатом порушення кількісного та якісного складу ліпідів, що надходять з їжею (зменшене надходження з їжею есенціальних фосфоліпідів, пробіотичних продуктів, а також надмірне вживання продуктів, що містять пальмову олію, трансжири та омега-6 поліненасичені ЖК).

5. Дані проведених досліджень вмісту ЖК, ФЛ та ХС у жовчі свідчать про їх етіопатогенетичну роль у механізмах формування холелітазу в дітей, що потребує якісного нового підходу до розробки більш ефективного лікувально-профілактичного комплексу, дія якого буде спрямована на кожну з патогенетичних ланок розвитку ЖКХ. З цією метою пропонується застосовувати препарати лецитину (ліволакт), омега-3-поліненасичених ЖК (смайт-омега), пре- та пробіотики (біфілакт), природні сорбенти (мультисорб) у вікових дозах з одночасним виключенням шкідливих продуктів, які призводять до порушень ліпідного метаболізму.

### Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення складу транс- та цис-форм ЖК у сироватці крові та жовчі пацієнтів з холелітазом дасть змогу провести якісну профілактику холелітазу в дітей групи ризику та підвищить ефективність лікування пацієнтів з ЖКХ.

4. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста / под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова. — Москва, 2012. — 30 с.
5. Клинические, анамнестические, ультрасонографические и микробиологические особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте / В.П. Булатов, А.А. Камалова, Г.А. Хуснуллина [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2009. — № 5. — С. 40—43.
6. Моисеенко Р.О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р.О. Моисеенко // Современная педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — С. 10—14.

7. Осьодло Г.В. Фізико-хімічна стадія холестеринового калькульозу: акцент на фосфоліпідному компоненті жовчі / Г.В. Осьодло // *Новости медицины и фармации.* — 2013. — № 15 (466). — С. 6—7.
8. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ від 29.01.2013 р. № 59 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
9. Харитоновна Л.А. Терапевтическая тактика при желчнокаменной болезни у детей / Л.А. Харитоновна // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2011. — № 1. — С. 72—77.
10. Хоха Р.Н. Динамика заболеваемости болезнями органов пищеварения детей в течение 3 лет/ Р.Н. Хоха // *Акт. пробл. педиатрии: матер. XVI конгр. педиатров России с междунар. участием.* — Москва, 2012. — С. 814.
11. Шадрин О.Г. Подходы к терапии ранней стадии желчнокаменной болезни у детей / О.Г. Шадрин, Е.В. Шутова // *Здоровье ребенка.* — 2013. — № 7 (50). — С. 176—180.
12. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones / A.R. Gaby // *Altern. Med. Rev.* — 2009. — № 14 (3). — P. 258—267.
13. Lifestyle and gallstone disease: scope for primary prevention / S. Sachdeva, Z. Khan, M.A. Ansari [et al.] // *Indian. J. Community Med.* — 2011. — № 6 (4). — P. 263—267.
14. Nutritional factors (nutritional aspects) in biliary disorders: bile acid and lipid metabolism in gallstone diseases and pancreaticobiliary maljunction / S. Tazuma, K. Kanno, A. Sugiyama [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Suppl. 4. — P. 103—107.
15. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol / H.H. Wang, P. Portincasa, O. de Bari [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2013. — № 43 (4). — P. 413—426.
16. Svensson J. Gallstone disease in children / J. Svensson, E. Makin // *Semin. Pediatr. Surg.* — 2012. — № 21 (3). — P. 255—265.
17. Yoo E.H. The prevalence and risk factors for gallstone disease / E.H. Yoo, S.Y. Lee // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — № 47. — P. 795—807.

**Значение биохимического исследования желчи как индикатора нарушений метаболизма жирных кислот, фосфолипидов и холестерина у детей с холелитиазом**

**А.В. Тяжкая, В.В. Смищук, Т.С. Брюзгина**

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

**Цель** — исследовать содержание жирных кислот, фосфолипидов и холестерина в желчи детей с холелитиазом и группы риска методом газожидкостной и тонкослойной хроматографии, оценить выявленные нарушения.

**Пациенты и методы.** Проведено исследование содержания жирных кислот, фосфолипидов и холестерина желчи 32 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет: 20 больных с холелитиазом (I группа), 12 детей с группы риска (II группа) методом газожидкостной и тонкослойной хроматографии.

**Результаты.** Выявлены нарушения содержания жирных кислот, фосфолипидов и холестерина желчи у пациентов обеих групп с достоверными различиями по отдельным показателям. Повышенный уровень холестерина, миристиновой, стеариновой, пальмитиновой, пента- и гептадекановой, арахидоновой и линоленовой жирных кислот, снижение олеиновой и линолевой жирных кислот свидетельствуют о нарушении метаболизма липидов в организме и в гепатобилиарной системе. Сниженный уровень фосфатидилхолина, повышенное содержание сфингомиелина и лизофосфатидилхолина (токсичной фракции фосфолипидов, которая является индикатором активизации процессов перекисного окисления липидов) у пациентов обеих групп, нарушение соотношения фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (связано с уменьшением активности антиоксидантных систем, которые реагируют на повреждение клеточных мембран, и свидетельствует о повышенном синтезе фосфатидилхолина с фосфатидилэтаноламином), а также повышенный уровень фосфатидилинозитола у пациентов с холелитиазом подтверждают роль нарушения метаболизма фосфолипидов в развитии желчнокаменной болезни у детей.

**Выводы.** Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о необходимости определения состава жирных кислот, фосфолипидов и холестерина желчи у пациентов группы риска с целью профилактики холелитиаза, больным с желчнокаменной болезнью — для повышения эффективности лечения. При выявлении нарушений метаболизма жирных кислот, фосфолипидов и холестерина у детей обеих групп рекомендуется применять препараты лецитина (ливолакт), омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (смарт-омега), пробиотики (бифилакт) и природные сорбенты (мультисорб).

**Ключевые слова:** дети, холелитиаз, жирные кислоты, фосфолипиды, холестерин, профилактика.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):63-67;doi10.15574/PP.2015.61.63

**Importance of bile biochemical studies as an indicator of fatty acids, phospholipids and cholesterol metabolic disorders in children with cholelithiasis**

**O.V. Tyazhka, V.V. Smishchuk, T.S. Bryuzgina**

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

**Purpose** — to examine the content of fatty acids, phospholipids and cholesterol in the bile of children with cholelithiasis and risk group by gas-liquid and thin-layer chromatography, to assess revealed disorders.

**Patients and methods.** We studied fatty acids, phospholipids and cholesterol levels in bile of 32 patients aged 3 to 18 years: 20 children — patients with cholelithiasis (I group), 12 children — risk group (II group) by gas-liquid and thin-layer chromatography.

**Results.** We observed violations of fatty acids, phospholipids and cholesterol bile contents in patients of both groups with significant differences in certain indicators. Elevated cholesterol, myristic, stearic, palmitic, linolenic and arachidonic fatty acids contents, decreased oleic and linoleic FA levels indicate lipid metabolism disorder in organism and in hepatobiliary system. Reduced phosphatidylcholine, high sphingomyelin and lysophosphatidylcholine contents in patients of both groups, elevated level of phosphatidylcholine accompanied by low phosphatidylethanolamine content, high level of phosphatidylinositol (indicator of cell membranes destruction) in patients with cholelithiasis confirms the role of phospholipid metabolism in the development of cholelithiasis in children.

**Conclusions.** The results of our study indicate the importance of fatty acids, phospholipids and cholesterol determination in bile of patients at risk for the prevention, in children with cholelithiasis — for improvement the effectiveness of treatment. After revealed LCD, phospholipids and cholesterol metabolism disorder in children of both groups we recommend to use lecithin (livolakt), omega-3 polyunsaturated fatty acids (smart-omega), probiotics (bifilakt) and natural sorbents (multisorb).

**Key words:** children, cholelithiasis, fatty acids, phospholipids, cholesterol, prevention.

**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; E-mail: [peditrics1@mail.ru](mailto:peditrics1@mail.ru)

**Смищук Вера Васильевна** — ассистент каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел.раб. (044) 465-17-88.

**Брюзгина Т.С.** — каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел.раб. (044) 465-17-88.

Статья поступила в редакцию 28.12.2014 г.

**В.І. Боброва**

## **Пропедевтична гастроентерологія: патологія шлунка і дванадцятипалої кишки**

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):68-73;doi10.15574/PP.2015.61.68

Наведено основні симптоми і синдроми, характерні для ураження шлунка та дванадцятипалої кишки. На сучасному рівні представлено методи і методику дослідження органів гастроудоденальної зони. Своєчасна і правильна первинна діагностика захворювань органів гастроудоденальної зони в дітей є завданням лікаря-педіатра, сімейного лікаря, що багато в чому визначає правильність призначення того чи іншого методу дослідження та є запорукою успішного лікування.

**Ключові слова:** шлунок, дванадцятипала кишка, симптом, синдром, методи дослідження.

За даними Державного закладу «Центру медичної статистики МОЗ України», захворювання органів травлення за поширенням посідають друге місце після респіраторної патології. У своїй повсякденній роботі лікар-педіатр, сімейний лікар часто стикаються із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що робить гастроентерологію однією з актуальних проблем сучасної педіатрії [2, 7]. Первинна діагностика захворювань ШКТ, визначення показань до призначення того чи іншого методу дослідження є завданням лікаря-педіатра, сімейного лікаря, компетенція якого з питань гастроентерології дитячого віку нерідко визначає успіх подальшого перебігу захворювання.

У педіатричній літературі подано багаточисельні, часто суперечливі описи симптомів і синдромів ураження шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [6, 8, 9]. При проведенні об'єктивної методики дослідження захворювань шлунка та ДПК слід пам'ятати, що сукупність окремих симптомів, ступінь їх виразності, час виникнення, тривалість залежать від секреторних, моторних порушень шлунка та ДПК, від ступеня і характеру ураження слизової оболонки (СО) органів гастроудоденальної зони (ГДЗ) [3, 4, 5]. Це визначає необхідність ретельного зібрання анамнезу життя, захворювання і огляду хворої дитини.

Своєчасна і правильна діагностика захворювань травної системи в дітей багато в чому визначається повним і направленим аналізом анамнестичних даних. Аналізуючи анамнез життя, слід уточнити перебіг вагітності в матері, перенесені захворювання під час вагітності. Особливу увагу потрібно приділити характеру вигодовування дитини на першому році життя, переносимість дитини різних продуктів харчування, перенесені захворювання, наявність вогнищ інфекції в організмі, диспансерний нагляд дитини іншими спеціалістами, наявність у батьків або в близьких родичів захворювань травної системи.

При оцінці анамнезу захворювання слід звернути увагу на тривалість і початок (гострий, поступовий) захворювання, на фактори, які можуть спровокувати розвиток захворювання. Обов'язково необхідно уточнити режим і характер харчування на теперішній час, епідеміологічне оточення дитини, наявність стресових ситуацій в школі або вдома, наявність шкідливих звичок. При повторному загостренні захворювання травної системи потрібно уточнити ефективність раніше проведеного лікування, чи знаходилася дитина під диспансерним наглядом і чи проводилися планові профілактичні заходи. Відсутність таких даних може привести до дублювання

методів обстеження і лікування, що в дитячому віці вкрай небажано.

Відомо, що захворювання травної системи в дітей характеризуються наявністю трьох основних синдромів: больового, диспепсичного і синдрому хронічної неспецифічної інтоксикації.

**Больовий синдром.** Реакції на біль у черевній порожнині індивідуальні, але в різних випадках лікар повинен розцінити біль у животі як об'єктивну реальність. Больові імпульси, які виникають в органах черевної порожнини, передаються по нервових волокнах двох типів [1, 5]. Існують дві групи рецепторів: соматичні больові механорецептори (ноцицептори), які мають високий поріг чутливості, їх стимуляція викликає відчуття болю, і вісцеральні, полімодальні рецептори, які при слабкому подразненні передають інформацію про стан органу і лише при сильному — дають відчуття болю. Відповідно біль у животі може бути соматичним або вісцеральним.

Велику кількість соматичних рецепторів мають паріетальна очеревина (тому такий біль іноді називають паріетальним), жовчні протоки і сечоводи. Збудження цих рецепторів передається по аферентним нейронам у задній ріг спинного мозку, при цьому дуга на спинальному рівні може замикатися на еферентних рухових волокнах, стимуляція яких викликає скорочення м'язів, що відіграють захисну роль. Передача аферентного імпульсу по спиногаламічному тракту в дієнцефальну ділянку, ретикулярну формацію та кору головного мозку дає відчуття і усвідомлення болю, а також формує пам'ять про нього. Для соматичного болю характерна чітка локалізація в ділянці збудження, пацієнти можуть вказати місце відчуття максимуму болю одним або двома пальцями.

Відповідно СО і гладка мускулатура шлунка і кишечника не мають соматичних рецепторів, а лише вісцеральні, тому процеси, що виникають у них, не супроводжуються чітким больовим синдромом. Вісцеральний (вегетативний) біль сприймається як дифузний, нелокалізований, тупий, інтенсивність якого з часом знижується. Основними імпульсами для його виникнення є різке підвищення тиску в порожнистому органі, спазм або розтягнення його стінок унаслідок порушення пасажу по травному каналу (найбільш часта причина), судинні порушення. Внутрішні рецептори передають імпульси через волокна блукаючого нерва, який веде контроль за чисельними функціями органу. Вісцеральні рецептори мають широке поле, тому біль не строго локалізований. Зазвичай, пацієнти вказують на локалізацію такого болю, проводячи долонею циркулярно по всій поверхні живота

або більший її частині. Враховуючи можливість іррадіації висцерального болю, його максимум може відчуватися зовсім не в ділянці виникнення.

При проведенні оцінки скарг хворого необхідно пам'ятати, що біль завжди суб'єктивний і дитина не може передати точними словами власні відчуття, тому лікар має орієнтуватися не стільки на суб'єктивний опис, скільки на непрямі ознаки: зміну поведінки, положення, активності дитини, а також на дані об'єктивного огляду. Клінічні ознаки слід не рахувати, а зважувати. Тому серед усіх ознак потрібно виокремити найбільш значущі «симптоми тривоги», які свідчать про високу ймовірність хірургічної патології:

- біль виникає як перший симптом захворювання;
- відмова від їжі;
- зміна поведінки: різке занепокоєння або малорухомість, вимушене положення в ліжку, виникнення болю під час сну;
- блювання на фоні болю;
- відсутність випорожнень і газів;
- блідість, холодний піт;
- тахікардія, що не відповідає температурі;
- напруження м'язів передньої черевної стінки.

Аналізуючи характер больового синдрому при захворюваннях шлунка та ДПК, необхідно уточнити час виникнення болю, його зв'язок із вживанням їжі, фізичним навантаженням або емоційним стресом, локалізацію, іррадіацію, ступінь виразності, співвідношення з іншими неприємними відчуттями, динаміку больових відчуттів при зміні положення тіла, фізичного навантаження, після блювання, після їжі або медикаментозних препаратів, можливий зв'язок із порою року. Під час аналізу скарг дитини та її батьків слід звернути увагу на тривалість болю: короткочасний біль зазвичай вказує на моторні порушення, тривалий (понад 3 год.) — на запальні причини. Слід пам'ятати, що діти дошкільного і молодшого шкільного віку за біль у животі приймають відчуття швидкого насичення і переповнення шлунка.

При захворюваннях органів ГДЗ хворі переважно вказують на локалізацію болю в епігастральній і пілородуоденальній ділянках. За характером виразності больового синдрому при захворюваннях шлунка і ДПК біль варіює в межах від інтенсивного, нападopodobного до ниючого неінтенсивного і не залежить від ступеня морфологічних змін СО органів ГДЗ, а чітко пов'язаний з підвищенням тиску в порожнистому органі, спазмом або розтягненням його стінок, судинними порушеннями та зі ступенем фізіологічної чутливості больового порогу в кожного пацієнта.

За часом виникнення розрізняють ранній і пізній біль. При запальних змінах шлунка та ДПК характерним є ранній (виникає через 30 хв. після їжі) або пізній (виникає через 1–1,5 год. після їжі) біль у животі. Голодний, нічний біль або «мойніганівський» ритм болю переважно діагностується в пацієнтів із деструкцією СОШ і СО ДПК. При функціональних порушеннях шлунка та ДПК біль зазвичай немає чіткого зв'язку з часом вживання їжі та її складом. Однак, за даними останніх досліджень і власних спостережень, при захворюваннях органів ГДЗ більшість пацієнтів відмічають біль у животі без чіткої локалізації, не пов'язаний з вживанням їжі й актом дефекації.

**Диспепсичний синдром.** Серед диспепсичних симптомів хворі найчастіше скаржаться на порушення апетиту, тому необхідно уточнити причину змін апетиту, провести диференціальну діагностику між порушенням апетиту

і харчовою вибірковістю. Однією з основних причин зниження апетиту в дітей є порушення режиму харчування, вживання солодоців у проміжках між основними прийомами їжі. Також зниження апетиту може бути короткочасним, що пов'язано з низькою якістю кулінарної обробки їжі, одноманітним харчуванням, недостатньою кількістю рідини в раціоні харчування.

При наявності нудоти необхідно уточнити час її виникнення, зв'язок із вживанням їжі. Нудота частіше має умовно-рефлекторний характер і супроводжується слабкістю, головокружінням, блідістю шкірних покривів. При цьому підвищується тиск у ДПК при одночасному зниженні градієнту між ДПК і шлунком.

Такий симптом, як блювання, свідчить не лише про захворювання органів ГДЗ, але й про порушення функції біліарного тракту, підшлункової залози та інших порушень органів і системи організму. Для блювання, пов'язаного із захворюваннями шлунка та ДПК, характерним є її зв'язок із кількістю і якістю їжі, відчуттям полегшення після блювання. Необхідно пам'ятати, що поява в блювотних масах крові (кавова гуща) свідчить про кровотечу з виразкового дефекту шлунка.

Печія є проявом порушення кислотно-лужного балансу шлунка та ДПК. Печія, яка виникає натще, переважно відмічається при органічних захворюваннях стравоходу, а після вживання їжі печія більш характерна для запальних і деструктивних порушень шлунка і ДПК.

Відрижка при захворюваннях органів травлення є проявом моторно-евакуаторних порушень стравоходу, шлунка, кишечника. За характером відрижка буває їжею, повітрям, кислим, гірким, тухлим. Чітко провести диференціальну діагностику відповідності прояву відрижки залежно від органу ураження ШКТ не завжди можливо. За даними літератури і особистими спостереженнями, при захворюваннях органів ГДЗ переважає відрижка кислим або тухлим, що відповідає змінам базальної секреції шлунка. При гіперацидному стані базальної секреції шлунка більшість дітей відмічають відрижку кислим, а при гіпоацидному — тухлим.

Наявність метеоризму в пацієнтів із захворюваннями шлунка і ДПК свідчить не лише про порушення моторної функції органів, але і про порушення ферментативної функції органів ГДЗ. При порушенні розщеплення в шлунку білків збільшується рівень іонів газу: індол, скатол, метан, етан, що призводить до підвищення тиску в порожнистому органі, і, як наслідок, пацієнти відмічають відчуття важкості і розпирання у верхньому відділі живота.

Особлива увага має приділятися частоті та характеру випорожнень. При гіперацидному гастриті в більшості хворих відмічаються закрепи, а при гіпоацидному — випорожнення кашкоподібні, 1–2 рази на добу. Наявність мелени (чорних випорожнень) у калових масах свідчить про кровотечу з шлунка.

**Синдром хронічної інтоксикації** неспецифічний і відмічається лише при запальних і деструктивних захворюваннях шлунка і ДПК. Найчастіше хворі скаржаться на слабкість, стомлюваність, головний біль, головокружіння, дратівливість, емоційну лабільність, субфібрилітет. Наявність цих скарг дає змогу виключити функціональний характер захворювання, а ступінь виразності симптомів загальної інтоксикації зазвичай відповідає тяжкості перебігу захворювання.

До об'єктивної методики дослідження захворювань органів ГДЗ, крім ретельно зібраного анамнезу життя,

хвороби, відносяться й огляд пацієнта, пальпація, перкусія органів ГДЗ.

Огляд хворої дитини необхідно проводити як у положенні лежачи, так і стоячи. При огляді живота слід звертати увагу на форму живота, участь його в акті дихання, перистальтику шлунка, наявність венозної сітки на передній стінці живота, кілеподібних випинань, висипань.

Положення дитини в ліжку може бути активним або вимушеним. Для хворих із легким перебігом захворювання характерним є активне положення, при виразці шлунка та ДПК, для послаблення больових відчуттів, дитина приймає вимушене положення.

При всіх захворюваннях органів ГДЗ відмічається блідість шкірних покривів, прояви вітамінної недостатності, тонуус м'язів може бути зниженим, язик обкладений білим або жовтим нальотом, нерідко відчувається неприємний запах із рота.

Пальпація живота є головним методом дослідження, за допомогою якого можна отримати інформацію про форму, положення, розмір, характер поверхні, консистенцію органів черевної порожнини. При пальпації живота в дитини дошкільного віку не варто запитувати про те, боляче йому чи ні. Навпаки, необхідно вести бесіди з дитиною на приємні для нього теми, а на наявність болю вкажуть плач, гримаси дитини і зупинка в розмові.

Розрізняють поверхневу і глибоку пальпацію. Поверхнева пальпація дає змогу оцінити локалізацію болю, м'язову напругу, а глибока пальпація застосовується для більш детального дослідження черевної порожнини.

При захворюваннях органів ГДЗ і для проведення диференціальної діагностики між шлунком і петлями кишечника, підшлунковою залозою необхідно дослідити ряд симптомів, які мають визначальне діагностичне значення:

- симптом Менделя або «молоточковий симптом» — поява болю при нанесенні «відривних» ударів зігнутими пальцями по епігастральній або пілородуоденальній ділянках. Симптом позитивний при залученні пристінкового листка очеревини в патологічний процес і може бути позитивним при виразковій хворобі і хронічному гастриті в період загострення;
- біль при пальпації по латеральному краю лівого прямого м'язу живота на 4–5 см вище пупка, де знаходиться кут Трейтца — місце переходу нижнього горизонтального коліна ДПК у тонку кишку; біль у цій зоні відмічається при виразковій хворобі ДПК і хронічному дуоденіті;

- біль при пальпації в зоні Шоффара, яка знаходиться на відстані 3–5 см вверх від пупка між бісектριοю кута і передньою середньою лінією; однак біль у зоні Шоффара може свідчити не лише про патологію ДПК, але й про захворювання підшлункової залози, адже саме в цій зоні проєктується головка підшлункової залози.

Однак, за даними літератури і власними спостереженнями, за допомогою пальпації не можна визначити розмір, форму, топографію різних відділів шлунка і тим більше стан ДПК.

Найбільш об'єктивні дані про захворювання органів ГДЗ можна отримати за допомогою додаткових методів діагностики, до яких відносяться лабораторні та інструментальні методи дослідження. Серед лабораторних методів діагностики провідне місце посідає копрологічне дослідження, яке дає змогу визначити тип зовнішньосекреторної недостатності органів травного каналу. При оцінці даного дослідження виділяють такі синдроми:

- порушення шлункової секреції: креаторея (підвищена кількість незмінених м'язових волокон і сполучної тканини), амілорея (підвищена кількість перевареної клітковини і внутрішньоклітинного крохмалю);
- порушення жовчовиділення: креаторея, підвищена кількість жирних кислот, нейтрального жиру;
- порушення зовнішньої секреції підшлункової залози: креаторея, амілорея, стеаторея (підвищена кількість жирних кислот, нейтрального жиру, мила);
- порушення травлення в тонкому кишечнику: амілорея, наявність мила і слизу;
- порушення травлення в товстому кишечнику: амілорея, наявність слизу, еритроцитів, підвищена кількість лейкоцитів, наявність йодофільної флори.

Кров на приховану кров дає змогу виявити кровотечу з ШКТ.

Інструментальна діагностика включає в себе визначення секреторної функції шлунка (внутрішньошлункова рН-метрія) та оцінку стану слизової оболонки шлунка (СОШ) та СО ДПК (ФГДС, морфологічне дослідження).

Існують такі види внутрішньошлункової рН-метрії:

- добова рН-метрія шлунка, що дає змогу не тільки визначити рівень базальної і стимульованої секреції шлунка, але й оцінити стан сфінктерного апарату стравоходу (кількість рефлюксів за добу);
- ендоскопічна інтрагастральна рН-метрія (під час гастроскопії), яка ґрунтується на вимірюванні

Таблиця 1

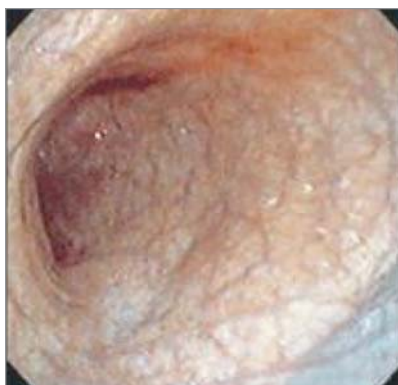
**Класифікація хронічного гастриту, дуоденіту, гастродуоденіту в дітей (7-й Конгрес педіатрів країн СНД, 2002 р.)**

За походженням	Етіологічні фактори	Топографія	Форми ураження шлунка та ДПК		Періоди захворювання	Характер кислотної продукції
			Ендоскопічно	Морфологічно		
А. Первинний	1. <i>Helicobacter pylori</i> 2. Інші бактерії, віруси, гриби 3. Хімічний (рефлюкс-езофагіт) 4. Медикаментозний	1. Гастрит: - антральний - фундальний - пангастрит 2. Дуоденіт: - бульбіт - постбульбарний - пандуодевіт 3. Гастродуоденіт	1. Еритематозний/ексудативний 2. Нодулярний 3. З ерозіями (з плоскими або поподнятими ерозіями) 4. Геморагічний 5. З атрофією 6. Змішаний	А. За глибиною ураження: - поверхневий - дифузний Б. За характером ураження: 1. З оцінкою ступеня: - запалення - активності - атрофії - кишкової метаболізації - <i>Helicobacter pylori</i> 2. Ступені тяжкості: - норма (0) - слабкий (1+) - середній (2+) - сильний (3+)	Загострення Неповна клінічна ремісія Повна клінічна ремісія	Підвищена Незмінна Знижена
Б. Вторинний	1. Алергія 3. Хвороба Крона 4. Целіакія 5. При системних захворюваннях					





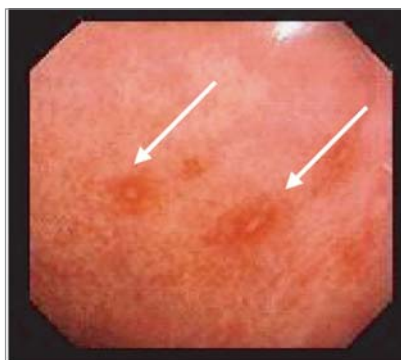
**Рис. 1.** Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка: еритематозна гастропатія



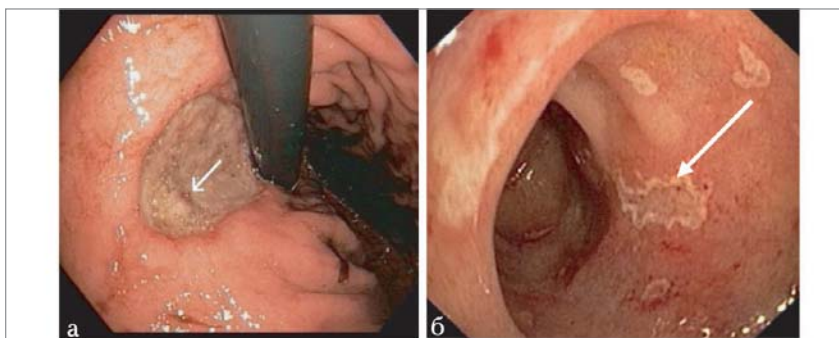
**Рис. 2.** Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка: атрофічна гастропатія



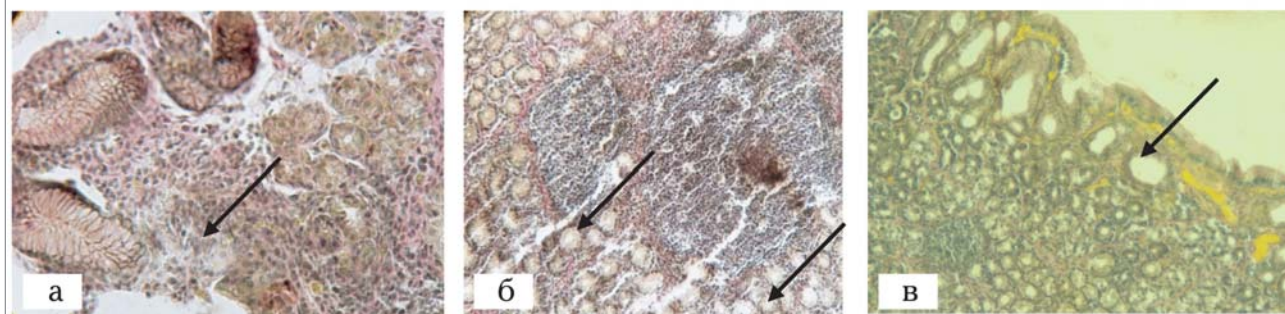
**Рис. 3.** Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка: гіпертрофічна гастропатія



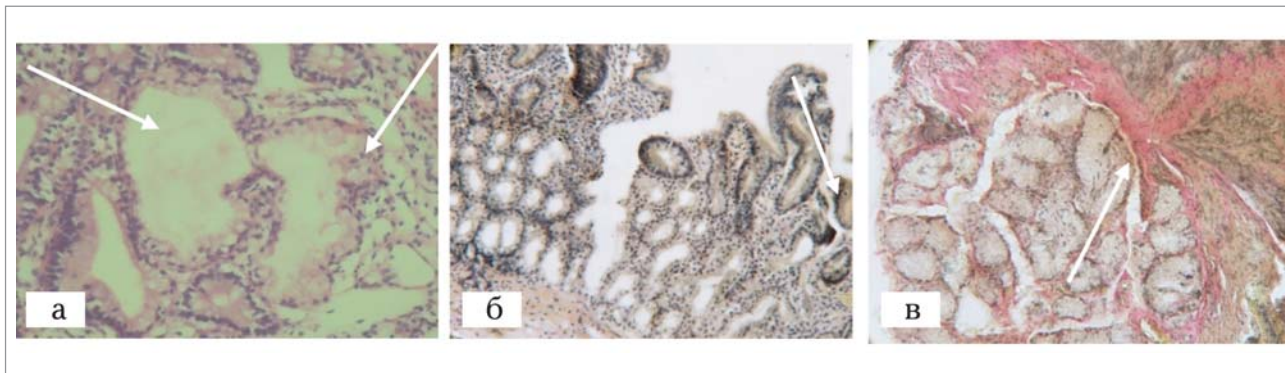
**Рис. 4.** Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка: ерозивна гастропатія



**Рис. 5.** Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка та слизової оболонки дванадцятипалої кишки: а — виразка слизової оболонки шлунка; б — виразка слизової оболонки дванадцятипалої кишки



**Рис. 6.** Мікрофото біоптату слизової оболонки шлунка, антральний відділ, виражений ступінь запалення: а — атрофія залоз  $\times 20$ ; б — множинні гранульоми у власній пластинці  $\times 10$ ; в — лімфатичний фолікул  $\times 100$ .



**Рис. 7.** Мікрофото біоптату слизової оболонки дванадцятипалої кишки, виражений ступінь запалення: а — кістозне розширення бруннерових залоз  $\times 200$ ; б — ерозія слизової оболонки дванадцятипалої кишки  $\times 100$ ; в — виражений набряк, фіброз

**Класифікація виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки  
(за Барановим О.О. та співавт., 1996 р.)**

Локалізація виразки	Клінічна та ендоскопічна стадії перебігу	Тяжкість перебігу	Ускладнення
У шлунку: - медіагастральна - пілороантральна	Загострення I стадія (свіжа виразка) II стадія (початок епітелізації) Початок ремісії	Легкий Середньої тяжкості Тяжкий	Кровотеча Перфорація Пенетрація Стеноз
У ДПК: - в цибуліні - позацибулінна	III стадія (загоєння виразки): - без утворення рубця - з формуванням рубця - рубцевовиразкова деформація Ремісія		
У шлунку та ДПК	IV стадія (відсутність ознак або стійкий рубець)		

кислотності безпосередньо в просвіті органу; при інтрагастральній рН-метрії визначають кислотоутворюючу (гіперацидність, нормоацидність, гіпоацидність) та кислотонейтралізуючу функцію (компенсовану, субкомпенсовану, декомпенсовану).

Ендоскопічне дослідження СОШ та СО ДПК (ФГДС) є інформативним методом інструментальної діагностики і використовується насамперед для уточнення джерела шлунково-кишкової кровотечі, визначення ступеня варикозного розширення вен стравоходу та шлунка, для оцінки змін СОШ та СО ДПК і спостереження за динамікою запального процесу. Ендоскопічне дослідження також проводиться з лікувальною метою — для зупинки кровотечі, видалення поліпів. При ендоскопічному дослідженні проводиться прицільна біопсія СОШ із метою визначення інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та гістологічного дослідження для подальшої верифікації діагнозу і призначення лікування. Для оцінки ендоскопічних змін СОШ та СО ДПК застосовується класифікація Мазуріна АВ., Запруднова А.М. та співавт., 1984 р., затверджена для користування в педіатрії протоколом МОЗ України № 59 від 29.01.20.13 р. (табл. 1). Згідно з класифікацією, ендоскопічно розрізняють катаральну (еритематозна), атрофічну, нодулярну (гіпертрофічну, гіперпластичну), ерозивну, геморагічну та змішану гастропатію і/або дуоденопатію.

Діагноз еритематозної гастропатії (дуоденопатії) можна запідозрити, якщо при гастроскопії СОШ або СО ДПК помірно гіперемована на всьому протязі або має вогнищевий характер. При цьому відмічається набряк СО та світлий слиз на її стінках. Складки шлунка часто потовщені, звигі, повітрям розправляються не повністю (фото 1).

При ендоскопічному дослідженні СО в зонах атрофії бліда з тонкими складками і гарно вираженим судинним малюнком. Нерідко СО буває мозаїчною, коли на фоні блідого забарвлення відмічаються осередки яскраво-червоного та рожевого кольору. Такі зміни слизової можуть мати як локальний, так і дифузний характер (фото 2).

Гіпертрофічна гастропатія (дуоденопатія) в дітей зустрічається рідко. Ендоскопічно виділяють такі її варіанти: зернисту, бородавчасту та поліпоподібну (фото 3).

При ерозивній гастропатії (дуоденопатії) на СОШ або СО ДПК візуалізуються поверхневі дефекти епітелію (фото 4).

За допомогою ендоскопічного дослідження встановлюють також топографію, розміри, стадію виразкового дефекту (I–IV стадія), констатують наявність ускладнень.

Для оцінки ендоскопічних змін виразкового процесу СОШ та СО ДПК застосовують класифікацію Баранова

О.О. і співавт., 1996 р., затверджену для користування в педіатрії протоколом МОЗ України № 59 від 29.01.20.13 р. (табл. 2). Згідно з класифікацією, розрізняють такі стадії виразкового процесу: свіжу виразку, початок епітелізації виразкового дефекту, рубцювання виразкового дефекту; локалізація: шлунок, ДПК (цибуліна, постбульбарний відділ), форма неускладнена, ускладнена (кровотеча, пенетрація, перфорація, стеноз воротаря).

Протипоказанням для ендоскопічного дослідження є гострий період запальних захворювань носоглотки, мигдаликів, трахеобронхіального дерева, захворювання центральної нервової системи.

Однак ендоскопічне дослідження не дає змоги провести диференціальну діагностику між функціональними і запальними змінами СОШ та СО ДПК, тому для встановлення клінічного діагнозу слід провести гістологічне дослідження біоптатів СОШ та СО ДПК.

Для морфологічного дослідження СОШ та СО ДПК при проведенні ФГДС методом щипка забирають 3–5 біоптатів. Після фіксації біоптатів у 10% розчині забуференого формаліну за Лілі і заливки в парафін за стандартною методикою виготовляють гістологічні зрізи завтовшки 4–5 × 1–6 мм.

При морфологічному дослідженні депарафіновані зрізи забарвлюють гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном, що дає змогу визначити активність процесу, запальну інфільтрацію, стромальні зміни (набряк, склероз), кровоносні судини, залученість залозистого апарату, розвиток, поширеність і зворотність атрофії, наявність метаплазії, інфікування *H. pylori*.

При гістологічному дослідженні біоптатів із периульцерозної зони СОШ (при виразковій хворобі шлунка) виявляють гостре запалення з інфільтрацією і стазом, атрофію різної виразності; у біоптатах СО ДПК (при виразковій хворобі ДПК) — гостре запалення з інфільтрацією і повнокров'ям, гіперплазією дуоденальних залоз, розростання сполучної тканини. Гістологічно в біоптаті визначають наявність *H. pylori* і ступінь обсіменіння (мікробної контамінації) СО (+, ++, +++).

Таким чином, незважаючи на наявність багаточисельних високоінформативних методів дослідження, на теперішній час не втратили свого значення методи клінічної діагностики, які включають в себе анамнез, оцінку скарг, огляд та об'єктивне дослідження хворого. Це передусім є надважливим ще й тому, що первинна діагностика захворювань ШКТ визначає показання до призначення того чи іншого методу дослідження, госпіталізації та успішного лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Нормальная физиология / Н.А. Агаджанян. — Москва: ООО Мед. инф. агентство, 2007. — 520 с.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста / Ю.В. Белоусов. — Харьков: Консум, 2000. — 528 с.
3. Бельмер С.В. Гастроэнтерология детского возраста / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, П.Л. Щербаков. — Москва: ИД «Медпрактика», 2010. — 476 с.
4. Боброва В.И. Хронический гастродуоденит у детей. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики монографія / В.И. Боброва. — Київ: Медексперт, 2014. — 112 с.
5. Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон; пер. с англ. В.И. Кобрина. — Москва: Логосфера, 2008. — 1296 с.
6. Гончар Н.В. Взгляд на проблему хронического гастродуоденита у детей спустя 30 лет / Н.В. Гончар, М.И. Соколова // Педіатрична гастроентерологія і нутриціологія: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (20—21 травня 2010 року). — Харків, 2010. — С. 126—127.
7. Майданник В.Г. Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей: монография / В.Г. Майданник, В.В. Корнейчук, Н.В. Хайтович. — Киев: ВБ «Аванпост — Прим», 2008. — 432 с.
8. Новикова В.П. Особенности хронического гастрита в разном возрасте / В.П. Новикова // Гастроэнтерология. — 2009. — № 2. — С. 53—61.
9. Педіатрія / О.В. Тяжка, О.П. Вінницька, Т.І. Лутай [та ін.]. — Вид. 3-тє. — Вінниця: Нова книга, 2010. — 1136 с.

### Пропедевтическая гастроэнтерология: патология желудка и двенадцатиперстной кишки

**В.И. Боброва**

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

Приведены основные симптомы и синдромы, характерные для поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. На современном уровне представлены методы и методика исследования органов гастродуоденальной зоны. Своевременная и правильная первичная диагностика заболеваний органов гастродуоденальной зоны у детей является задачей врача-педиатра, семейного врача, во многом определяет правильность назначения того или иного метода исследования и является залогом успешного лечения.

**Ключевые слова:** желудок, двенадцатиперстная кишка, симптом, синдром, методы исследования.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):68-73;doi10.15574/PP.2015.61.68

### Propaedeutic Gastroenterology: pathology of the stomach and duodenum

**V.I. Bobrova**

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

The article presents the basic symptoms and syndromes, which were normal for lesions of the stomach and duodenum. The research presented methods and techniques of gastroduodenal zone on the contemporary level. In time and proper primary diagnosis of diseases of the gastroduodenal zone in children is a main duty of the pediatrician, family physician, mainly determines the correct assignment of a particular research method is the key to successful treatment.

**Key words:** stomach, duodenum, symptom, syndrome, research methods.

---

### Сведения об авторах:

**Боброва Вера Ивановна** — д. мед. н., проф. каф. педиатрии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 26.02.2015 г.

**А.О. Горобець**

## Неспецифічний виразковий коліт у дітей

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

ДЗ «Дорожня клінічна лікарня № 1, ст. Київ», м. Київ, Україна

ДТГО «Південно-Західна залізниця», Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):74-80;doi10.15574/PP.2015.61.74

Висвітлено проблему виразкового коліту в дітей — одного із захворювань кишечника, яке являє нагальну проблему дитячої гастроентерології. Дано визначення захворювання, його поширеність у різних країнах світу, сучасні погляди на етіологію та патогенез патології з наведенням усіх гіпотез щодо її розвитку. Ретельно описано патоморфологічну картину змін кишкової стінки, характерну для ураження при виразковому коліті. Надано сучасну класифікацію і описано особливості клінічної картини захворювання з достатньо докладним викладом ускладнень. Наведено дані щодо діагностики патології з особливим акцентом на диференціальній діагностиці з іншими захворюваннями кишечника, що мають подібну симптоматику (зокрема з хворобою Крона). Звернуто особливу увагу на дієтотерапію захворювання, а також на медикаментозну його корекцію, показання до хірургічного лікування і диспансеризацію.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, діти, етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

**Н**еспецифічний виразковий коліт (НВК) — дифузне запальне захворювання товстого кишечника, при якому первинно пошкоджується слизова оболонка (СО) прямої кишки з подальшим поширенням процесу в проксимальному напрямку. Вперше хвороба описана наприкінці IX ст. [Wilks, Лекції по патологической анатомии, 1875], а перше повідомлення про виразковий коліт у дитини зроблено Helmholtz у 1923 р. На теперішній час його поширеність у дітей оцінюється в 3,4 на 100 тис. населення, за рік реєструється 6–8 нових випадків захворювання відповідно [3, 4]. З урахуванням тривалості життя кількість хворих на НВК становить приблизно 60–70 на 100 тис. населення. Понад 50% хворих — особи віком від 20 до 40 років, середній вік на момент захворювання становить 29 років. Маніфестація захворювання у віці до 15 років спостерігається лише у 15% випадків, в осіб віком від 40 років розвиток НВК не характерний. У США виразковий коліт спостерігається серед єврейського населення більше ніж удвічі частіше порівня-

но з іншими народами білої раси і на 50% частіше серед представників білої раси, ніж в інших групах населення. Регіони, що характеризуються високою частотою захворювання, включають Велику Британію, США, Північну Європу, Австралію. Низький рівень захворюваності відмічається в Азії, Японії, Південній Америці. Дотепер хвороба залишається однією з найбільш складних проблем гастроентерології через тяжкий перебіг, високу частоту рецидивів, значну кількість місцевих і системних ускладнень, несприятливий прогноз та інвалідизацію [1, 3, 4, 10].

Захворюванню притаманні чисельні характерні патоморфологічні й клінічні прояви. Незважаючи на відсутність патогномічних симптомів, навіть малодосвідчені лікарі можуть без зусиль встановити діагноз НВК. Чимало факторів претендують на те, щоб бути етіологією хвороби, проте його справжні причини і механізми розвитку досі не з'ясовані. Факторами ризику є генетичні особливості (спадковість), інфекція (персистенція вірусів, зокрема цитомегаловірусів), зміни в імунному апараті товстої кишки, негативні чинники навколишнього середовища, харчова алергія, психогенні травми (табл. 1) [2, 3, 4, 6].

Патоморфологія. НВК є первинним пошкодженням товстої кишки, що завжди бере початок у прямій кишці і, поширюючись у проксимальному напрямку, залучає до патологічного процесу вільні сегменти. Безперервність процесу характеризується тим, що в зоні ураження відсутні ділянки нормальної СО. Зазвичай хвороба зупиняється на рівні ілеоцекального клапану (ІЦК), проте при поширеному ураженні можливе включення термінального відділу здухвинної кишки (ретроградний ілеїт) і апендиксу. ІЦК руйнується з наступним розвитком його недостатності. У результаті тотального ураження товстої кишки її довжина зменшується у 2–3 рази порівняно з нормою. Це укорочення відбувається за рахунок змін м'язів кишкової стінки і найбільш виражене в дистальних відділах. За сукупністю макроскопічних ознак розрізняють різного ступеня дифузне запалення СО, на поверхні якої визначається поєднання набряку, гіперемії та ерозій. При зменшенні гостроти патологічного процесу характерними ознаками є псевдополіпоз і атрофія СО. Псевдополіпи являють собою залишкові острівці СО або грануляційну тканину. Їх форма та кількість варіюють. Зустрічаються як нечисельні прості псевдополіпи сферичної форми, так і багаточисельні незвичайної форми слизові місточки і стеблинні псевдополіпи. При НВК уражаються поверхневі шари товстої кишки. Запалення рідко поширюються на підслизовий шар, носить ексудативний характер, не супро-

Таблиця 1

**Гіпотези розвитку неспецифічного виразкового коліту**

Гіпотеза механізмів первинного ушкодження	Докази
Первинними є зміни кишкового епітелію	— структурні та функціональні зміни крипт і війок; — навіть під час ремісії не відновлюються нормальні співвідношення періодів дегенерації та регенерації
Первинними є розлади мікроциркуляції в стінці кишки	— стійкий набряк інтерстиціального простору; — діapedезні та істинні геморагії в СО; — зміщення фаз тканинного кровообігу під час ангиографії; — десквамація ендотелію, некрози стінок інтраорганних судин
Первинними є зміни систем імунітету	— високий титр антитіл, цитотоксичних до епітелію товстої кишки, які перехресно реагують з антигенами <i>E. coli</i> ; — наявність антитіл до деяких білків молока, власних Т- і В-лімфоцитів, цитомегаловірусів; — порушення співвідношення NK-клітин
Первинною є «помилка» в генетичному коді	— порушення структури ДНК у локусі В-27 МНС, яке діагностується в 40% пацієнтів із НВК
Первинним є порушення кишкової екології	— дисбактеріоз; — ієрсиніоз; — персистенція вірусів у епітеліальних клітинах товстої кишки

вджується утворенням гранулем і характеризується відсутністю схильності до фіброзу. Для ранніх стадій захворювання характерною є наявність поліморфноядерного лейкоцитарного запалення власної пластинки СО. Іноді формуються крипт-абсцеси, що являють собою скупчення нейтрофілів в основі крипт Ліберкюна. Ерозії СО виникають унаслідок прориву крипт-абсцесів. Закупорка і розширення капілярів супроводжується набряком, що є характерною ознакою активної стадії коліту. Ступінь деструкції СО залежить від тяжкості запалення. Некротизована СО може повністю відторгатися або заміщуватися грануляційною тканиною. Ураження залоз більшою чи меншою мірою залежить від тяжкості захворювання. За мінімального ступеня активності процесу єдиними мікроскопічними ознаками патологічних змін є зменшення кількості бокаловидних клітин і запальна клітинна інфільтрація з незначною деструкцією залоз. У міру вцухання захворювання починаються процеси репарації та регенерації: поверхня товстої кишки епітелізується, проте кількість залоз лишається невеликою. У фазі одужання в кишковій стінці зазвичай зберігаються гістологічні ознаки перенесеного запалення: атрофія СО, розгалуження залозистих трубочок, поява клітин Панета (клітинна метаплазія Панета), гіперплазія лімфоїдних фолікулів [2, 8].

Проект робочої класифікації за даними відділення гастроентерології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, 2004 р. [2]:

I. Клінічні форми захворювання: легка, середньотяжка, тяжка.

II. Перебіг захворювання: гострий і хронічний (рецидивний і безперервно рецидивний).

III. Стадії захворювання: активна (період розгорнутих клінічних проявів), період зворотного розвитку хвороби, клінічна ремісія, повна клініко-лабораторна ремісія.

IV. Рівень поширеності запального процесу: дистальний коліт, сегментарний коліт, тотальний коліт.

V. Ступінь активності запального процесу (визначається даними клінічних, ендоскопічних та гістологічних ознак): I ступінь, II ступінь, III ступінь.

VI. Ускладнення: місцеві (кишкові) і системні (позакишкові).

VII. Супутні захворювання.

Клінічні прояви. Основні симптоми НВК включають діарею з кров'ю та слизом, біль у животі. Симптоматика залежить від поширеності ураження, проте завжди корелює з тяжкістю захворювання. Для виразкового коліту характерним є повільний, поступовий розвиток. Симптоми захворювання персистують протягом тижнів і навіть місяців до першого звернення до лікаря. У поодиноких випадках можлива блискавична маніфестація, що нагадує кишкову інфекцію. Виділення крові — найбільш постійна ознака виразкового коліту. Хворі на проктит зазвичай скаржаться на виділення свіжої крові окремо від фекалій або у вигляді прожилок, мазків на поверхні оформленого калу. При поширеному ураженні кров перемішана з рідкими каловими масами і нагадує зовнішнім виглядом анчоусний соус. Активний виразковий коліт, достатній для того, щоб викликати діарею, майже завжди супроводжується виділенням крові. Якщо вона відсутня, діагноз слід ставити під сумнів. Діарея не є обов'язковим симптомом виразкового коліту: хворі з проктитом і проктосигмоїдитом можуть скаржитися на закрепи і щільний кал. Проте в більшості дітей все ж має місце діарея — часті кашкоподібні або рідкі випорожнення. Характерною є нічна і постпрандіальна діарея, а також тенезми — невідкладні болючі поклики до дефекації з відчуттям неповно-

го спорожнення. Хворі можуть також скаржитися на нетримання калу. Провідним механізмом діареї є порушення всмоктування води й електролітів. Імперативні поклики до дефекації обумовлені втратою розтягу та резервуарної здатності запаленої прямої кишки. Транзит ураженими відділами прискорений, але при лівобічному і дистальному коліті спостерігається затримка кишкового вмісту проксимальніше зони активного запалення. Біль не є провідним симптомом у більшості хворих. Деякі пацієнти відзначають дискомфорт унизу живота, інші — переймоподібний біль із локалізацією в лівій здухвинній ділянці перед актом дефекації. Виразковий коліт помірної та вираженої активності може супроводжуватися анорексією, нудотою, лихоманкою. Голодування, ексудатія білків плазми та гіперкатаболізм призводять до втрати маси тіла і гіпоальбуміємії. Внаслідок крововтрати розвивається анемія [1, 2, 6].

Серед кишкових ускладнень НВК виділяють гостру перфорацію кишки (3–5% випадків), стриктури прямої або товстої кишки (3–19%), профузні кишкові кровотечі (1–6%), токсичний мегаколон (3–5%), перианальні ускладнення (4–30%): парапроктити, нориці, тріщини, перианальні подразнення шкіри і малігнізацію (рак товстої кишки) [1, 2, 3, 7].

Гостра перфорація кишки спостерігається нечасто, пов'язана з активністю запального процесу і протяжністю ураження кишечника і є найбільш грізним ускладненням НВК із найвищим рівнем летальності (72–100%). При виразковому коліті, що виник вперше, перфорація розвивається менше ніж у 4% випадків. При тяжкому ступені захворювання перфорації спостерігаються в 10% випадків. При панколіті частота ускладнення сягає 15%, а у тяжких випадках із поширеністю запалення на здухвинну кишку — 20%. Перфораційний отвір зазвичай локалізується в сигмовидній кишці або ділянці селезінкового вигину.

Стриктури прямої або товстої кишок викликають кишкову непрохідність. У третині випадків перешкода локалізується в прямій кишці. Потребують ретельної диференціальної діагностики з хворобою Крона та з раком [3, 7].

Профузна кровотеча є достатньо рідким ускладненням НВК і розвивається приблизно в 1% хворих. Кровотеча товстої кишки, що не піддається лікуванню, є прямим показанням до колпроктометомії.

Токсичний мегаколон (токсична дилатація товстої кишки) — стан, при якому поперечна ободова кишка дилатується до 6 см у діаметрі, супроводжується значним виснаженням організму і може приводити до летального наслідку. Термінова операція з приводу даного ускладнення (колектомія з ушиванням кульги прямої кишки за Гартманом і формуванням ілеостоми за Бруком) є надзвичайно травматичною і супроводжується високим рівнем постопераційної смертності (1–30%).

Пацієнти з НВК, в яких уражена більшість товстої кишки (патологічний процес поширюється до печінкового вигину і далі), мають підвищений ризик виникнення раку товстої кишки. При цьому після 10 років тривалості захворювання з кожним наступним роком ризик розвитку раку зростає на 2–3% [7].

Серед позакишкових проявів НВК найчастіше спостерігаються відставання у фізичному розвитку (у 10% дітей), артрити (10%), афтозний стоматит (2%) і вузлувата еритема (5%). Суглобовий синдром при НВК характеризується асиметричним ураженням великих суглобів (колінних, плечових, гомілковостопних, ліктьових, про-

меневоzap'ясткових) з їх набряком і локальною гіпертермією; ерозії внутрішньосуглобових поверхонь відсутні. Гангренозна піддермія описана в дітей у поодиноких спостереженнях. Дуже рідко в дітей розвивається склерозуючий холангіт. Хронічний запальний процес у внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних протоках призводить до холестазу та цирозу [2, 3, 6].

Основну роль у діагностиці захворювання відіграють рентгенологічне та ендоскопічне дослідження з гістологічним вивченням біоптатів.

Найбільш суттєвою знахідкою при іригоскопії є безпервне симетричне запалення кишкової стінки, яке починається в прямій кишці. Без рівномірності і симетричності поширеності запалення діагноз НВК можна вважати сумнівним. Для захворювання характерною є зупинка патологічного процесу на рівні ІЦК. Рентгенологічні дослідження, проведені в активній стадії НВК, виявили наявність тріади головних ознак: набряк, виразкування (розпізнаються за наявності циркулярних виразок) і порушення довільної моторики кишки (характерними є спазм і посилення перистальтики). Тривалий процес супроводжується вкороченням довжини і звуженням просвіту кишки. За різних варіантів ураження присутнє згладжування вигинів. Візуальна картина слизової оболонки в цій стадії визначається в основному вираженим псевдополіпозом. Попередній рентгенологічний діагноз НВК ставиться тоді, коли не визначається збудник специфічного кишкового захворювання. Іригоскопія протипоказана при підозрі на токсичний мегаколон через небезпеку спонтанної перфорації товстої кишки. Діагностика токсичного мегакоlonу є доступною за допомогою оглядової рентгенографії черевної порожнини, виконаної у вертикальному положенні; рентгенологічний діагноз мегакоlonу є правомірним при розширенні діаметру кишки до 5,5 см і більше [3, 9].

Ендоскопічне дослідження дає найбільш важливу для діагностики захворювання інформацію і є найбільш цінним щодо виявлення виразкових колітів. Ендоскопічними критеріями НВК є такі: дифузне запалення СО товстої кишки, включаючи пряму кишку; симетричне ураження кишкової стінки; локалізація виразок завжди на тлі запаленої СО; відсутність стрибкоподібного, переривчастого ураження (відсутність патологічних вогнищ, локалізованих окремо від основної зони ураження); відсутність рубцевих утворень і стриктур. Таким чином, у тому випадку, якщо СО прямої кишки є візуально нормальною, попередній діагноз активної стадії НВК вважається неправомірним. Інший важливий момент, на який необхідно звернути увагу, — симетричність запалення. Асиметричний характер ураження не характерний для НВК. Виразки при виразковому коліті неправильної форми і в активній стадії захворювання завжди локалізуються на тлі гіперемованої набряклої СО. В активній стадії коліту ніколи не зустрічаються ізольовані виразки, розташовані на тлі візуально інтактною слизової оболонки. За наявності ізольованих виразок обґрунтування діагнозу НВК є сумнівним, особливо у випадку глибоких і чітко відмежованих виразок. Попри поширений характер запалення, фіброзна тканина при НВК утворюється в незначній кількості. Рубцеві стриктури з деформацією складок, як правило, відсутні. Якщо вони зустрічаються, то мають перехідний поверхневий характер. Якщо на тлі НВК виявляється стеноз, необхідно насамперед виключити малігнізацію. Запальний поліпоз (псевдополіпоз) відрізняється характерними макроскопічними ознаками, проте не є специфічним для НВК і може зустрічатися при інших запальних захворюваннях кишечника. На початковій стадії утворення запальних поліпів їх визна-

Таблиця 2

**Ендоскопічні критерії оцінки ступеня активності неспецифічного виразкового коліту**

Мінімальна	Незначна контактна кровоточивість. Виразки відсутні
Помірна	Контактна кровоточивість і спонтанна кровотеча з або без виразкування СО Виразки не поширені
Виражена	Виражена спонтанна кровотеча і поширене виразкування СО

чають як «острівці в морі виразкування». У міру вичухання запального процесу виразки епітелізуються, і псевдополіпи стають більш помітними. Ендоскопічна картина включає як прості дрібні сферичні псевдополіпи на ніжці або широкій основі, так і більш складні поліпозоподібні утворення. Містки СО між псевдополіпами можуть з'єднувати протилежні сторони кишкової стінки. В активній стадії НВК зазвичай визначається гіперемія у вигляді бархатистого почервоніння або дрібних грануляцій СО, а також збіднення і деформація судинного малюнка. Характерними також є спонтанна кровоточивість і гнійна ексудация, тому при ендоскопії визначаються кров'янисто-гнійні виділення. НВК являє собою передусім ураження поверхневого шару СО. Відсутність макроскопічно визначених виразок не виключає діагнозу. Для НВК не характерні глибокі виразкування, типовими є поверхневі виразки неправильної форми. За особливо тяжких форм коліту може визначитися деструкція з відторгненням СО на значному її протяжі [3, 9].

У стадії одужання запальний процес поступово згасає. Набряк і гіперемія СО стають менш виразними. Слизова оболонка відновлюється, проте спостерігається патологічна перебудова судинного малюнка. Одужання можна визначити як процес згасання набряку і сплюснення СО. Відсутність контактної кровоточивості і зникнення виразок є надійною ознакою, що свідчить про перехід активної стадії в стадію одужання. Грануляції надають СО вигляд наждачного паперу. Слизова оболонка виглядає стоншеною і сплющеною порівняно з гладкою і блискучою поверхнею в нормі. За тривалої ремісії може відновлюватися практично нормальна візуальна картина СО, проте в більшості випадків зберігається атрофія, псевдополіпоз і патологічна перебудова судинного малюнка [9].

Гістологічне дослідження. НВК являє собою неспецифічне запалення. Гістологічні прояви, виявлені при дослідженні біоптатів, не є патогномонічними і можуть зустрічатися при інших запальних ураженнях товстої кишки. Проте в сукупності з ендоскопічними даними вони є достатньо цінними для діагностики захворювання. За даними гістологічного дослідження біоптатів СО прямої кишки можна визначити стадію захворювання, а також наявність чи відсутність ознак хронічного запалення, таких як атрофія СО з наявністю лакун і панетоклітинна метаплазія. Метод дає змогу набагато точніше визначити ступінь активності патологічного процесу порівняно з ендоскопією. Саме тому проведення серійної біопсії в динаміці є найнадійнішим методом контролю за ефективністю лікування [1, 9].

Для активної стадії запального процесу характерними є такі ознаки: зменшення кількості залоз на тлі виразних застійних явищ у капілярах; деформація залоз, зменшення популяції бокаловидних клітин, формування крипт-абсцесів; виразна клітинна інфільтрація стріми. У стадії одужання спостерігаються зменшення застійних явищ і відновлення популяції бокаловидних клітин, утворення лімфоїдних скупчень і навіть лімфоїдних фолікулів, зменшення клітинної інфільтрації власної пластинки.

Таблиця 3

**Диференціальна діагностика неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона**

Дані	НВК	Хвороба Крона
<i>Клінічні ознаки</i>		
Прямокишкові кровотечі	Близько 85% випадків	Близько 40% випадків
Втрата ваги	Непостійно	Завжди при ураженні тонкої кишки
Анальні та перианальні прояви	Менше 20% випадків	У 20–80% випадків
Внутрішні нориці	Рідко	У 20–40% випадків
Ризик малігнізації	Прогресивно зростає після 7–10 років тривалості захворювання	Спостерігається при тривалості захворювання понад 25 років, рідше ніж при НВК
<i>Макроскопічні ознаки</i>		
Протяжність ураження	Безперервне ураження, наростає від дистальних відділів прямої кишки в проксимальному напрямку	Сегментарне ураження
Вигляд слизової оболонки	Псевдополіпи; поверхневі, неправильної форми виразки, локалізовані на тлі запаленої СО завжди в межах зони ураження	Афтоїдні, круглої або поздовжньої форми виразки, локалізовані на тлі нормальної СО (ізолювані виразки), можуть бути на відстані від зони ураження; «бруківка»; нориці
Серозна оболонка	Нормальна	Часто з'єднані жирові підвіски
Довжина кишки	Укорочена	Нормальна
Доброякісні фіброзні стриктури	Дуже рідко	Часто
<i>Мікроскопічні ознаки</i>		
Глибина ураження	Слизивий і підслизивий шари	Трансмуральне
Виразки	Поверхневі	Глибокі
«Різани» тріщини	Рідко	Часто
Гранульоми	Відсутні	Завжди
Підслизивий фіброз, лімфоїдна гіперплазія, набряк, розширення лімфатичних судин, нейромотозна гіперплазія	Рідко	Завжди

У випадку незначно вираженої атаки коліту відновлення СО відбувається практично до нормального стану зі збереженням лише незначної атрофії і невиразної деформації залоз. Наслідками значної атаки НВК є зменшення кількості і деформація архітектоніки залоз, а також наявність лакун. Про завершення процесу одужання можна говорити тоді, коли повністю зникає запально-клітинна інфільтрація власної пластинки. Надійною ознакою коліту в стадії одужання є наявність розгалужених крипт. Панетоклітинна метаплазія в основі крипт є ознакою тривалого процесу і зазвичай поєднується з атрофією СО різного ступеня виразності [6, 9].

Усім хворим з уперше виявленим захворюванням необхідно виключити інфекційну природу коліту. Проводяться дослідження мазків і посівів випорожнень для виключення хламідійної, вірусної, паразитарної етіології ураження. Характерними є зміни облігатної мікрофлори, зниження культури *Lactobacillus bifidus* до 61%, різке зростання молочнокислих, кишкових паличок, ентерококів, протея і патогенних стафілококів (у 60 разів порівняно з нормою), а також дислокація кишкової мікрофлори до шлунка включно [1, 2, 3].

Неспецифічними змінами показників крові є лейкоцитоз за рахунок нейтрофілозу, анемія, прискорення ШОЕ, а також гіпо- та диспротеїнемія.

Диференціальна діагностика НВК має проводитися передусім із хворобою Крона (табл. 3), а також із кишковим туберкульозом, бактеріальною дизентерією, кампілобактерним ентероколітом, гострим геморагічним колітом, атонією товстої кишки, сімейним поліпозом товстої кишки, лімфоїдною гіперплазією та цитомегаловірусною інфекцією [6, 9].

Лікування. Дієтотерапія є невід'ємною складовою успішного лікування НВК [1, 2, 4, 5]. Лікувальне харчування проводиться з урахуванням віку дитини, фази патологічного процесу, характеру функціональних і морфоло-

гічних змін кишечника тощо. Завдання лікаря полягає в тому, щоб підібрати хворому індивідуальну дієту, яка не викликати в нього неприємних суб'єктивних відчуттів і сприятиме збереженню тривалої ремісії. Батьки хворої дитини мають вести харчовий щоденник з урахуванням раціону і характеру випорожнень для своєчасної діагностики непереносимості окремих продуктів і дієтичної корекції. Відомо, що загострення НВК у 27% випадків пов'язується з порушенням дієти [4]. В умовах стаціонару при загостренні рекомендується лікувальний раціон на основі дієти № 4б. Їжа відварюється, готується шляхом обробки паровою або в духовці. Виключаються смажені і солені страви, маринади, копченості та консерви, а також продукти, які подразнюють СО: цибуля, часник, перець, гострі прянощі. Рекомендується 5–6-разове харчування. Дієта передбачає збільшення квоти білка на 15–20% відносно вікової норми (за рахунок продуктів тваринного походження: м'яса, риби, яєць), при нормальному вмісті жирів і вуглеводів. У зв'язку з наявністю у хворих на НВК харчової сенсibiliзації передусім до білків коров'ячого молока з раціону повністю виключаються молоко та молочні продукти: м'який і твердий сир, кефір, сметана, а також облігатні алергени: мед, суниця, цитрусові, малина, кава, какао, тропічні фрукти, гриби тощо. У період загострення з харчування також виключаються продукти з грубою клітковиною, що посилюють перистальтику кишечника і розвиток метеоризму (білокачанна капуста, огірки, бобові, морква, буряк, томати, редис, слива), фрукти та соки (окрім соку гранату та чорноплодної горобини). Для купірування діареї можна обережно вводити варені овочі (кабачок, гарбуз), стиглу зелену грушу без шкірки, банан (з урахуванням індивідуальної переносимості). Розширення дієти проводиться поступово, по одному продукту на день, починаючи з невеликої його кількості з наступним спостереженням протягом 2–3 днів. При погіршенні випорожнень продукт негайно виключа-

ється з харчового раціону. У періоді ремісії в обмеженій кількості дозволяються варення, печиво, зефір, фруктові пастила та мармелад, волоські горіхи. У хворих також відзначається дефіцит вітамінів і мікроелементів. Корекція дефіциту заліза забезпечується в дієті м'ясними стравами. Препарати заліза всередину не рекомендуються через їх побічний вплив на шлунково-кишковий тракт із розвитком диспепсії; за показаннями застосовується парентеральне їх введення. Дефіцит цинку викликає порушення клітинного імунітету, появу екзематозних висипів, погіршує діарейний синдром, призводить до зниження смакових відчуттів і анорексії. Поряд із втратою вітамінів і мікроелементів через кишечник причиною такого дефіциту є терапія глюкокортикостероїдами (ГКС) і сульфасалазіном. Доцільним є призначення препаратів фолієвої кислоти усередину (на весь період прийому сульфасалазіну), проведення повторних курсів препаратів кальцію з вітаміном Д, полівітамінів із мікроелементами, вітамінів А та Е [4, 5].

Можливість використання повного парентерального харчування як первинного метода лікування і його здатність зменшувати активність тяжких форм НВК вважаються недостатньо вивченими. Парентеральне харчування застосовується як додаткове у випадках виразної недостатності харчування або як повне за наявності таких ускладнень, як кишкова непрохідність, токсична дилатація товстої кишки, тяжкі порушення всмоктування. Застосовуються амінокислотні суміші, жирові емульсії, електроліти, стандартні розчини глюкози, вітамінні і мінеральні речовини [1, 4, 5]. Проведення парентерального харчування потребує ретельного моніторингу, оскільки може призводити до низки метаболічних порушень (гіпер- і гіпоглікемія, порушення електролітного балансу, підвищення рівня трансаміназ, холестатичний ефект, обмінні хвороби кісток, ниркова недостатність), а також ускладнень, пов'язаних зі встановленням або інфікуванням катетера. На відміну від парентерального харчування, нутритивна підтримка за допомогою ентерального харчування не поєднується з серйозними ускладненнями, є більш фізіологічною, оскільки сприяє підтримці функцій жовчовиділення і підшлункової залози, стимулює вироблення гастроінтестинальних пептидів, відновлює всмоктувальну і моторно-евакуаторну функцію кишечника, а також підтримує захисний бар'єр, що відокремлює патогенні мікроорганізми від системної мікроциркуляції. До ентерального харчування належать усі способи введення поживних речовин до організму хворого в рідкому вигляді: зондове (tube feeding) внутрішньошлункове, а також внутрішньокішкове, через стому. Пероральний самостійний прийом рідкої харчової суміші маленькими ковтками називається спіннінговим харчуванням (sip feeding). Для проведення ентерального харчування існують спеціальні суміші, до складу яких входять усі компоненти, що забезпечують добові потреби пацієнта в поживних речовинах. Виділяють три групи таких сумішей: елементні дієти (суміші на основі амінокислот), напівелементні суміші (дієти, що містять олігопептиди), і полімерні дієти (високомолекулярні суміші на основі цільного білка) [4, 10]. Компоненти елементної суміші у вигляді амінокислот, моногліцеридів, коротколанцюгових тригліцеридів повністю всмоктуються у проксимальному відділі здухвинної кишки, є безшляковими, неантигенними. Суміші мають високу осмолярність (до 800 мосмоль/л) і неприємний смак. Переносимість даних сумішей поліпшується їх крапельним введенням через зонд або за допомогою насосного приладу безперер-

вно протягом 12–24 год., що дає змогу зменшити відчуття тяжкості в ділянці шлунка і виразність осмотичних побічних ефектів. Напівелементні суміші мають низку переваг перед амінокислотними та білковими, оскільки краще всмоктуються у верхніх відділах тонкої кишки. Білковий компонент представлений гідролізатами білка (казеїну або сироваткових білків молока, сої, бичачої сироватки тощо), що забезпечує їх низьку антигенність. Ці суміші можуть використовуватися для введення через зонд і в якості напою, оскільки приємні на смак. Суміші також є безшляковими, низько- або безлактозними. Суміші на основі гідролізатів призначаються дітям молодшого віку, які часто мають сенсибілізацію до білків коров'ячого молока, яйця, глютену, що погіршує перебіг захворювання. Можуть використовуватися суміші Nutrilon Pepti MCT (Nutricia), Alfare (Nestle), Pregestimil (Mead Johnson) тощо [4, 10]. Вони адаптовані для дітей до року, проте можуть використовуватися як додаткове харчування і в старших дітей. Новим перспективним напрямком є лікувальне харчування з використанням імуномодуючих продуктів. Такі суміші збагачені протизапальним фактором росту (TGF) — поліпептидом, що бере участь у забезпеченні росту і диференціації епітеліальних клітин кишечника, а також імунній регуляції, пригнічуючи синтез прозапальних цитокінів [4, 5, 10].

Медикаментозне лікування НВК у дітей передбачає застосування препаратів базисної та симптоматичної терапії. До базисних препаратів належать ГКС, аміносаліцилати і цитостатичні препарати.

Застосування ГКС на початку 50-х років рішуче вплинуло на результати лікування хворих із НВК. Летальність при тяжких ураженнях знизилась з 37% до 1%. ГКС ефективні в купуванні активності виразкового коліту при їх парентеральному, оральному та ректальному введенні. В лікуванні тяжкої атаки використовується гідрокортизон внутрішньом'язово по 8 мг/кг кожні 6 год. або преднізолон внутрішньовенно по 2 мг/кг протягом 5–7 днів із наступним ентеральним застосуванням преднізолону з розрахунку 1–2 мг/кг з поступовим зменшенням дози і відміною протягом 3–4 міс. Як підтримувальна терапія системні ГКС не використовуються або застосовуються в інтермітуючому режимі. Препарати вводяться також ректально у вигляді супозиторіїв або клізм. Свічки з преднізолоном 5 і 10 мг 1–2 рази на добу призначаються для зменшення запалення в прямій кишці. Клізми з гідрокортизоном 50–100 мг або преднізолоном 20–30 мг на 70–100 мл води вводяться одноразово на ніч. Свічки і клізми комбінуються. Цікавим є застосування ГКС з низькою біодоступністю. Будесонід із спеціальним ентеральним покриттям при НВК не застосовується через прискорений транзит. Проте він широко використовується в клінічній практиці в клізмах і піні у дозі 2 мг [1, 3, 6, 8].

Препарати 5-аміносаліцилової кислоти поступають ефективністю ГКС і застосовуються при атаці легкої та середньої тяжкості, а також для підтримання ремісії. Найбільш відомим є сульфасалазін, який використовується в дітей у дозі 50–80 мг/кг/добу. При ентеральному застосуванні в третині хворих розвиваються побічні явища, пов'язані з дією сульфапіридину, що входить до його складу. Частина побічних реакцій є дозозалежними (нудота, блювання, анорексія, головний біль), інші — ні (висип, гемолітична анемія, гепатит). При дозозалежних побічних реакціях рекомендується починати сульфасалазін із маленьких доз, поступово підвищуючи їх до максимальних. Практично не викликають побічних явищ препарати месалазіну або «чистої» 5-аміносаліцилової



кислоти. Для їх доставки у товсту кишку в цих препаратах застосовуються інші транспортні системи без сульфапіридину. В числі цих медикаментів месакол, салофальк, пентаса. Месакол вкритий Eudragit S., що руйнується при рН=6,0, салофальк — Eudragit L., який розчиняється при рН=6,0, пентаса повільно вивільняється ще раніше — при рН<6,0. Відповідно, будь-який з цих препаратів може застосовуватися в лікуванні НВК, проте перевага надається месалазіну. Доза месалазіну становить 20–50 мг/кг/добу. Препарат застосовується також ректально у свічках і клізмі. Салофальк і пентаса у свічках призначається в дозі 500 мг — 1,5 г, салофальк у клізмі — 2 г щоденно або 4 г через день. За загальним визнанням, ректальні форми месалазіну мають переваги перед ГКС. Підтримуюче лікування здійснюється тими ж препаратами, проте в індивідуально підібраній мінімальній дозі (зазвичай зменшеній удвічі). Тривалість терапії — 2 роки. За відсутності загострень у вказаний період лікування припиняється [1, 2, 3, 6].

Імуносупресивні агенти — пуринові аналоги (азатиоприн, 6-меркаптопурин) і метотрексат застосовується у хворих із хронічно активним, гормонально-залежним виразковим колітом. Лікування захворювання цитостатиками викликає певні сумніви, оскільки ризик ускладнень є достатньо великим у той час, як хворий може бути позбавлений захворювання за допомогою операції. Тим не менш азатиоприн призначається одночасно з ГКС у дозі 2 мг/кг, пам'ятаючи про те, що його ефект проявляється лише через 3 міс. від початку прийому. Метотрексат у підлітків застосовується внутрішньом'язово по 25 мг 1 раз на тиждень або перорально по 5 мг через день. Ефект спостерігається раніше — через 4–6 тиж. Циклоспорин внутрішньовенно застосовується в дітей, рефрактерних до лікування ГКС. Більшість дітей реагує на введення цього препарату протягом 7–10 днів. Дози препарату є порівняно невеликими — 2 мг/кг [2, 3, 6].

Симптоматична терапія передбачає призначення антидіарейних, антихолінергічних препаратів, еубіотиків,

спазмолітиків, седативних засобів, анаболічних гормонів (у період стихання запального процесу), ферментних препаратів, що не містять жовчних кислот, а також антибіотиків при приєднанні вторинної інфекції чи загостренні осередків хронічної інфекції.

Оперативне лікування є виправданим при тяжких і середньотяжких формах захворювання, що не піддаються терапії базисними препаратами; тяжкою коліті в дітей першого року життя; ускладненнях НВК, а також блискавичному перебігу захворювання. Операція ілеостомії не проводиться, оскільки виключення товстої кишки з пасажу при виразковому коліті не поліпшує перебігу запального процесу. Зазвичай застосовується субтотальна колектомія з накладанням первинного анастомозу або ілео- і сигмостоми зі збереженням можливості відновлення кишкової безперервності після згасання активності запалення в прямій кишці. При персистуючому проктиті інколи рекомендується інша операція — колектомія з формуванням тазового тонкокишкового резервуару [2, 3].

Диспансерний нагляд проводиться довічно: дитячим гастроентерологом і дитячим хірургом — 2 рази на рік; педіатром — щомісячно; отоларингологом, стоматологом і хірургом — 1 раз на рік; іншими спеціалістами — за показаннями.

Протирецидивне лікування проводиться двічі на рік в умовах стаціонару. Обсяг контрольно-діагностичних обстежень: клінічний аналіз крові — 1 раз на 2 тиж. протягом перших 3 міс., далі — щомісячно протягом року, далі — 1 раз на 3 міс.; клінічний аналіз сечі та копрограма — 1 раз на 3 міс. протягом перших 2 років, далі — 1–2 рази на рік; аналіз калу на яйця глистів та найпростіші — 2 рази на рік; біохімічне дослідження калу — 1 раз на 3 міс.; протеїнограма, біохімічні показники функцій печінки, коагулограма, гострофазові показники — 1 раз на 3 міс. протягом перших 2 років, далі — 1 раз на рік; ректороманоскопія — 1 раз на 3 міс. протягом першого року нагляду, далі — 2 рази на рік; іригографія — 1 раз на рік [2].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беренс Р. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков : практическое руководство / Р. Беренс, Ш. Будерус, К. Келлер // Dr. Falk Pharma GmbH. — 2005. — С. 46.
2. Педіатрія / за ред. О.В. Тяжкої. — Вінниця: Нова книга, 2008. — С. 630–635.
3. Румянцев В.Г. Неспецифический язвенный колит у детей / В.Г. Румянцев, Н.Е. Щиголева // Consilium medicum, приложение «Гастроэнтерология». — 2002. — № 2. — С. 20.
4. Лечебное питание при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона у детей / О.А. Тутіна, Е.Н. Федулова, В.Н. Копейкін [та ін.] // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 5. — С. 68–73.
5. Хайтович Н.В. Клиническое питание в педиатрии (обзор литературы) / Н.В. Хайтович // Здоровье Украины. — 2007. — № 5/1. — С. 34–36.
6. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение / И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская. — Москва: Миклош, 2004. — С. 88.
7. Ghislain J. Devroede M.D. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis / Ghislain J. Devroede, M.D., William F. Taylor, Ph.D. // N. Engl. J. Med. — 1971. — Vol. 17. — P. 21.
8. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children / J. Hyams, J. Markowitz, T. Lerer, A. Griffiths // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2006. — Vol. 4, Issue 9. — P. 1118–1123.
9. Kay M.D. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children / M.D. Kay, Ph.D. Greenson // American journal of surgical pathology. — 2002. — Vol. 26, Issue 11. — P. 1441–1449.
10. Muller S. Diet in Chronic Inflammatory Bowel Disease. Information for doctor and patient / S. Muller. — Falk Foundation. — 2010. — Vol. 7. — P. 48.

### **Неспецифический язвенный колит у детей**

**А.А. Горобец**

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

ГУ «Дорожная клиническая больница № 1, ст. Киев», г. Киев, Украина

ДТГО «Юго-Западная железная дорога», Украина

Освещена проблема язвенного колита у детей — одного из заболеваний кишечника, представляющего серьезную проблему детской гастроэнтерологии. Приводится определение заболевания, его распространенность в разных странах мира, современные взгляды на этиологию и патогенез патологии с освещением всех гипотез относительно ее развития. Достаточно подробно описаны патоморфологические изменения кишечной стенки свойственные ее поражению при язвенном колите. Дана современная классификация и описаны особенности клинической картины заболевания с достаточно подробным описанием возможных осложнений. Приведены данные относительно диагностики патологии с особым акцентом на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями кишечника, имеющими сходную симптоматику (в частности, болезнь Крона). Особое внимание уделено диетотерапии заболевания, медикаментозной коррекции, показаниям к хирургическому лечению, диспансеризации.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, дети, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):74-80;doi10.15574/PP.2015.61.74

### **Unspecific ulcerative colitis in children**

**A.O. Horobets**

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

SI «Road Clinical Hospital № 1, Kiev», Kiev, Ukraine

STBU «South-Western Railway», Ukraine

The article is devoted to reflection of nonspecific ulcerative colitis problem in children — one of intestinal diseases presenting a serious problem of modern gastroenterology. Definition of the disease, its spreading in different countries worldwide, modern theories touching etiology and pathogenesis of the pathology with reflection of all existing hypothesis of its developing are given in the article. There is quite thorough description of patomorphological changes of the intestinal wall typical for its affection in nonspecific ulcerative colitis in children. Modern classification of disease and description of clinical picture peculiarities reflecting particular complications is presented in the article as well. There are also data touching diagnostic measurements with an accent on differential diagnostic of the disease with pathologies which are similar to ulcerative colitis by their clinical and endoscopic manifestations (Kron's disease). Special attention is paid on dietotherapy as one of the most important components of successful treatment, medicamental correction, indications for surgery and out-patient observation of patients with nonspecific ulcerative colitis.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, дети, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

### **Сведения об авторах:**

---

**Горобец Анастасия Александровна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-88.

Статья поступила в редакцию 10.02.2015 г.

УДК 616.342-002-053.2:616.33:616-018.2-007.17

О.М. Муковіч, О.В. Лавренчук, Т.А. Грідіна, Т.А. Полук

## Особливості клінічного перебігу хронічного гастродуоденіту в дітей з дисплазією сполучної тканини

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):81-86;doi10.15574/PP.2015.61.81

**Мета** — визначити клінічні особливості перебігу хронічних гастродуоденітів у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Матеріали і методи. Обстежено 48 пацієнтів віком 11–18 років із хронічними гастродуоденітами на фоні дисплазії сполучної тканини. Хронічний гастродуоденіт верифіковано на підставі вивчення анамнезу, клінічного обстеження, даних фіброзофагогастродуоденоскопії. Недиференційована дисплазія сполучної тканини верифікована згідно з критеріями Мілковської—Дімітрової Т. у модифікації Абакумової Л.Н.

**Результати.** Хронічний гастродуоденіт у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини має ранній дебют зі щорічними сезонними загостреннями, характеризується помірним абдомінальним больовим симптомом при виражених проявах неспецифічної інтоксикації, диспепсичних симптомах і симптомах вегетативної дисфункції; 90,9% таких дітей мають недостатність клапанно-сфінктерного апарату шлунка, вісцероптоз.**Висновки.** Залучення системи травлення в патологічний процес при недиференційованій дисплазії сполучної тканини виникає частіше, ніж проявляється клінічно, що визначається мезенхімальною неспроможністю гладком'язових волокон, слабкістю периферичної іннервації, при яких знижується поріг больової чутливості та ускладнюється своєчасна діагностика запального процесу. Отримані дані доводять необхідність ретельного обстеження хворих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини за наявності мінімальної клінічної симптоматики уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для своєчасної діагностики і проведення адекватної терапії.**Ключові слова:** діти, хронічний гастродуоденіт, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

### Вступ

Поширеність хвороб органів травлення в дитячому віці в останнє десятиріччя підвищилась до 79,3% і в загальній структурі захворюваності дитячого віку становить 60–65%. Серед них поширеність хронічного гастродуоденіту (ХГД) зросла до 200–220%, а в екологічно несприятливих регіонах — до 300–400% [4, 5].

Особливу категорію становлять діти, в яких хронічні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) перебігають на тлі сполучнотканинної дисплазії — генетично детермінованого біохімічного дефекту синтезу колагену. На сьогодні сполучна тканина розглядається як основна системозв'язувальна тканина організму, що становить понад 50% маси тіла та підтримує основні гомеостатичні параметри організму, бере безпосередню участь як у перебігу фізіологічних і пристосувальних реакцій організму, так і в патологічних станах [4]. Означене дає змогу припустити, що порушення метаболізму колагену та фібронектину в слизовій оболонці не може не вплинути на клінічний перебіг захворювань органів травлення, які містять найбільшу кількість колагену (стравохід, шлунок, кишечник утворені I, III, IV, V типами колагену) [7].

Важливість визначення особливостей перебігу захворювань ШКТ у такої категорії дітей визначається прогресивним збільшенням у популяції кількості дітей з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини — НДСТ (до 37,88% у школярів м. Києва та Київської області) [3].

Враховуючи поширеність сполучної тканини, численність і складність її функцій, можна передбачити, що зміни її структури можуть мати суттєвий вплив на особливості клінічного перебігу, формування та ранню деструктуризацію верхніх відділів ШКТ, що визначило мету дослідження.

**Мета** роботи — визначити клінічні особливості перебігу ХГД на тлі НДСТ.

### Матеріали та методи дослідження

Верифікація діагнозу НДСТ проведена за умови виявлення зовнішніх (при клінічному огляді) і внутрішніх (дані інструментальних методів обстеження) фенотипних

ознак. Отримані результати подано відповідно до критеріїв Мілковської—Дімітрової Т. у модифікації Абакумової Л.Н.: загальна кількість балів до 12 розцінена як легкий ступінь дисплазії (варіант норми), 13–23 балів — помірний, а 24 балів і більше — виражений ступінь дисплазії [1]. Пропорційність розвитку окремих частин тіла оцінена за допомогою індексу Вервека [6].

Обстеження проведено в дітей віком 11–17 років із ХГД на тлі НДСТ різного ступеня вираження, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні хвороб сполучної тканини ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» (кер. відділення проф. Омельченко Л.І.), амбулаторному лікуванні в КНП «Центрі первинної медико-санітарної допомоги № 1» Шевченківського району м. Києва.

Проведено загальноклінічні (клінічний аналіз крові, сечі, загальний білок та білкові фракції) та інструментальні (ендоскопія, ультразвукове дослідження — УЗД, гідросонографія верхніх відділів ШКТ — УЗД верхніх відділів травного тракту в умовах їх фізіологічного заповнення шляхом прийому всередину 250–300 мл негазованої води кімнатної температури). Застосований метод гідросонографії дає змогу дослідити стан травного тракту, починаючи від абдомінального відділу стравоходу до дванадцятипалої кишки (ДПК) і дає змогу оцінити тонус стінок, активність перистальтики й відповідно швидкість евакуації вмісту стравоходу, шлунка, ДПК. Гідросонографічне дослідження проведено у два етапи: перший етап — натщесерце, другий — після контрастування (негазованою водою) [2].

Отримано дихотомічні дані попарного порівняння груп пацієнтів у вигляді таблиць узгодженості 2x2. Статистичну відмінність таких результатів визначено за допомогою t-критерію Стьюдента з кутовим перетворенням Фішера за рівнем значущості  $\alpha=0,05$  (тобто достовірністю нульової гіпотези 95%).

### Результати дослідження та їх обговорення

За наявності клінічних ознак НДСТ у 12 дітей встановлено легкий, у 15 — помірний, в 11 — високий ступінь вираження диспластичних проявів (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні ознаки диспластичних проявів у дітей з хронічним гастродуоденітом, абс. (%)

Клінічна ознака	Значення показника в групах, n=48		
	легкий ступінь (<12 б), n=22	помірний ступінь (<23 б), n=15	високий ступінь (>24 б), n=11
Епікант	1 (4,5)	1 (6,7)	2 (18,2)
Гіпертелоризм очей	1 (4,5)	1 (6,7)	4 (36,4)
Патологія зору	2 (9,1)	1 (6,7)	2 (18,2)
Блакитні склери	0	1 (6,7)	3 (27,3)
Широке перенісся	3 (13,6)	2 (13,3)	3 (27,3)
Сідлоподібний ніс	1 (4,5)	1 (6,7)	3 (27,3)
Відстовбурчені вуха	0	2 (13,3)	2 (18,2)
Прирослі мочки	3 (13,6)	2 (13,3)	4 (36,4)
Асиметрія носової перетинки	2 (9,1)	4 (26,7)	4 (36,4)
Високе піднебіння	3 (13,6)	5 (33,3)	7 (63,6)
Блідість шкіри	6 (27,3)	6 (40)	6 (54,5)
Підвищена розтягнутість шкіри	0	6 (40)	10 (90,9)
Шкіра як «замша»	0	0	1 (9,1)
Чутлива шкіра	1 (4,5)	3 (20)	4 (36,4)
Виразення венозного малюнка шкіри	3 (13,6)	3 (20)	5 (45,4)
Зморшкуватість шкіри	0	1 (6,7)	2 (18,2)
Пігментні плями	3 (13,6)	2 (13,3)	5 (45,4)
Виразена гіпермобільність суглобів	0	7 (46,7)	9 (81,8)
Килеподібна грудна клітка	0	1 (6,7)	3 (27,3)
Пласка грудна клітка	2 (9,1)	3 (20)	4 (36,4)
Воронкоподібна деформація груднини	0	1 (6,7)	4 (36,4)
Легке вдавнення на грудині	2 (9,1)	4 (26,7)	4 (36,4)
Кіфоз	0	1 (6,7)	3 (27,3)
Сколіоз, сколіотична постава	5 (22,7)	7 (46,7)	10 (90,9)
Астенічна тілобудова	1 (4,5)	6 (40)	6 (54,5)
Клінодактилія мізинців	3 (13,6)	2 (13,3)	3 (27,3)
Легке виникнення гематом	4 (18,2)	4 (26,7)	5 (45,4)
Кили	0	2 (13,3)	3 (27,3)
Слабкість м'язів живота	2 (9,1)	3 (20)	4 (36,4)
Поперечна смугастість стоп	1 (4,5)	2 (13,3)	4 (36,4)
Плоскостопість	5 (22,7)	4 (26,7)	6 (54,5)
«Натоптень»	2 (9,1)	2 (13,3)	3 (27,3)
Неповна синдактилія 1 і 2 пальців стопи	0	2 (13,3)	4 (36,4)
Сандалеподібна щілина	3 (13,6)	3 (20)	4 (36,4)
<i>Hallux valgus</i>	0	0	4 (36,4)
Пола стопа	2 (9,1)	2 (13,3)	3 (27,3)
Наявність рубчиків на шкірі	0	1 (14,3)	4 (36,4)
Розширені капіляри шкіри обличчя, спини	2 (9,1)	3 (20,0)	6 (54,5)

У дітей з ХГД на тлі помірного ступеня НДСТ спостерігалися: блідість та/або підвищена розтягнутість шкіри, виражена гіпермобільність суглобів, сколіоз, сколіотична постава, астенічна тілобудова.

Серед дітей з вираженим ступенем НДСТ більш ніж у 40,0% виявлено: високе піднебіння, блідість шкіри, підвищена розтягнутість шкіри, вираження венозного малюнка шкіри, пігментні плями, виражена гіпермобільність суглобів, сколіоз, сколіотична постава, астенічна тілобудова, легке виникнення гематом, плоскостопість, розширені капіляри шкіри обличчя, спини.

Діти з ХГД на тлі помірного ступеня НДСТ склали 1-шу дослідну групу, з вираженим ступенем НДСТ – 2-гу;

до групи порівняння віднесено 22 дитини з ХГД без диспластичних проявів або з проявами легкого ступеня НДСТ, що допустимо за класифікацією Абакумової Л.Н. [1].

Обстежені діти з НСТД мали коморбідну хронічну соматичну патологію, серед якої з найбільшою частотою відмічались дисфункція вегетативної нервової системи – 31 (66,7%), інфекції сечовивідних шляхів – 9 (18,8%), патологія ендокринної системи – 6 (12,5%).

Серед диспластикозалежних станів у 25 (52,1%) відмічались пролапси мітрального клапана з регургітацією, порушення рефракції – 13 (27,1%), алопеція – 2 (4,7%), рецидивні бронхіти – 1 (2,1%).

Таблиця 2

Частота симптомів хронічних гастритів у дітей залежно від ступеня вираження диспластичних уражень, абс. (%)

Клінічний симптом	Значення показника в групах, n=48		
	група порівняння, n=22	1-а група, n=15	2-а група, n=11
Больовий	21(95,4)	12(80)	8(72,7)**
Диспептичний	14(63,6)	12(80,0)	10(90,9)**
Неспецифічної інтоксикації	10 (45,5)	10(66,7)	9(81,8)**
Вегетативні дисфункції	10(45,5)	11(73,3)*	10(90,9)**

Примітки: \* – різниця між контрольною групою і 1-ю групою встановлена з достовірністю 95%, (рівень значущості  $p \leq 0,05$ ); \*\* – різниця між контрольною групою і 2-ї групою встановлена з достовірністю 95% (рівень значущості  $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 3

Частота диспластикозалежних змін верхніх відділів у дослідних групах дітей, абс. (%)

Показник	Значення показника в групах дітей, n=48		
	група порівняння, n=22	1-а група, n=15	2-а група, n=11
Недостатність кардії	9 (40,9)	8 (53,3)	8 (72,7)**
Кили стравоходу і діафрагми	0	0	2 (18,2)**
Дивертикул стравоходу	0	0	1 (9,1)**
Аномалії форми і розташування шлунка, ДПК, жовчного міхура	7 (31,8)	6 (40)	5 (63,6)**
Гастроєзофагальний та/або дуоденогастральний рефлюкс	13 (63,8)	10 (66,7)	10 (90,9)**
Гастроптоз	0	2 (13,3)*	6 (54,5)**

Примітки: \* – різниця між контрольною групою і 1-ю групою встановлена з достовірністю 95% (рівень значущості  $P \leq 0,05$ );

\*\* – різниця між контрольною групою і 2-ю групою встановлена з достовірністю 95% (рівень значущості  $P \leq 0,05$ ).

У дітей з 1 та 2-ї груп відмічався більш ранній початок захворювання –  $7,1 \pm 1,2$  року порівняно з групою порівняння –  $9,3 \pm 1,5$  року ( $p \leq 0,05$ ).

У клінічній картині патології НДСТ і ШКТ провідними симптомами у всіх обстежених дітей були больовий, диспепсичний та синдром неспецифічної інтоксикації (табл. 2).

Щорічні сезонні загострення спостерігалися майже в половині – 7 (46,7%) дітей 1 та 2-ї груп 5 (45,5%), тоді як у дітей групи порівняння часті рецидиви виявлялися лише в третині – 7 (31,8%) дітей.

Клінічна картина при ХГД із помірним і вираженим НДСТ проявлялась як виразкоподібний тип. Абдомінальний больовий синдром у 9 (60,0%) дітей 1-ї та 8 (72,7%) 2-ї груп носив ниючий, тривалий характер, був помірно інтенсивним, але тривалим, а частина цих дітей взагалі не відмічала больових реакцій (20,0% і 27,8%). Локалізація болю при вираженій НДСТ частіше була навколо пупка – 5 (45,5%), пов'язана з вживанням їжі – 8 (72,7%). Чіткої локалізації больових відчуттів найчастіше не було. Діагноз у таких випадках встановлювався часто під час додаткових інструментальних і клінічних обстежень.

Практично всі (95,4%) діти групи порівняння мали виражений больовий синдром. При цьому характер болю характеризувався як гострий, нападоподібний, але не тривалий – 17 (77,3%), з переважною локалізацією в епігастрії – 19 (86,4%), пілородуоденальній зоні – 15 (68,2%), у правому підребер'ї – 12 (54,5%). Біль з'являлась натщесерце у 15 (68,2%), у нічний час – у 7 (63,3%) дітей. Клінічна картина ХГД у цій групі проявлялась більше як при гастритоподібному захворюванні. Локалізація болю в правому підребер'ї розцінювалась як імовірно залучення до патологічного процесу жовчовивідних шляхів.

У групі з вираженими проявами НДСТ диспепсичний синдром був більш вираженим і проявлявся зниженням апетиту у 9 (81,8%) дітей, відчуттям раннього насичення, розтягненням у надчеревній ділянці та тяжкості – у 7 (63,3%), нудоти – у 6 (54,5%) дітей.

Прояви диспепсичного симптому в групі порівняння були менш вираженими за частотою та інтенсивністю скарг і проявлялися відрижкою у 12 (54,5%) дітей, зниженням апетиту – у 10 (45,5%), відчуттям важкості, гіркоти в роті – у 9 (40,9%), відчуттям раннього насичення – у 6 (27,3%), печією – у 7 (31,8%), відчуттям клубка за грудиною – у 10 (45,5%) дітей.

Поряд із клінічними ознаками ураження гастродуоденальної зони виявлялись і інші симптоми дисфункціональних розладів ШКТ (діарея, закрепи, нестійкі випорожнення): 1-а група – 2 (13,3%), 2-а група – 5 (45,5%), порівняльна група – 3 (13,6%) дітей.

Синдром хронічної неспецифічної інтоксикації більш вираженим був у дітей 2-ї групи: загальна слабкість –

5 (45,5%) дітей, частий головний біль – 8 (72,7%), підвищена дратівливість – 6 (54,5%), емоційна лабільність. Симптоматика була менш виражена і проявлялась головним болем, що спостерігався більше ніж у половині дітей – 8 (53,3%), слабкістю – 6 (40,0%). У 1-й групі та групі порівняння прояви хронічної інтоксикації були найменш вираженими і проявлялися лише в третині дітей – 8 (36,4%).

Вегетативні розлади були більш вираженими в дітей 2-ї групи і проявлялись частим головним болем – 8 (72,7%), підвищеною дратівливістю і підвищеною втомлюваністю, емоційною лабільністю, метеочутливістю – у 7 (63,6%) дітей.

Позастравочні прояви, такі як ерозії емалі зубів, осиплість голосу, хронічний кашель, переважно спостерігались у дітей 2-ї групи.

Під час проведення фіброєзофагогастроуденоскопії з прицільною біопсією встановлено наявність катарально-го антрального та/або фундального гастриту в усіх дітей.

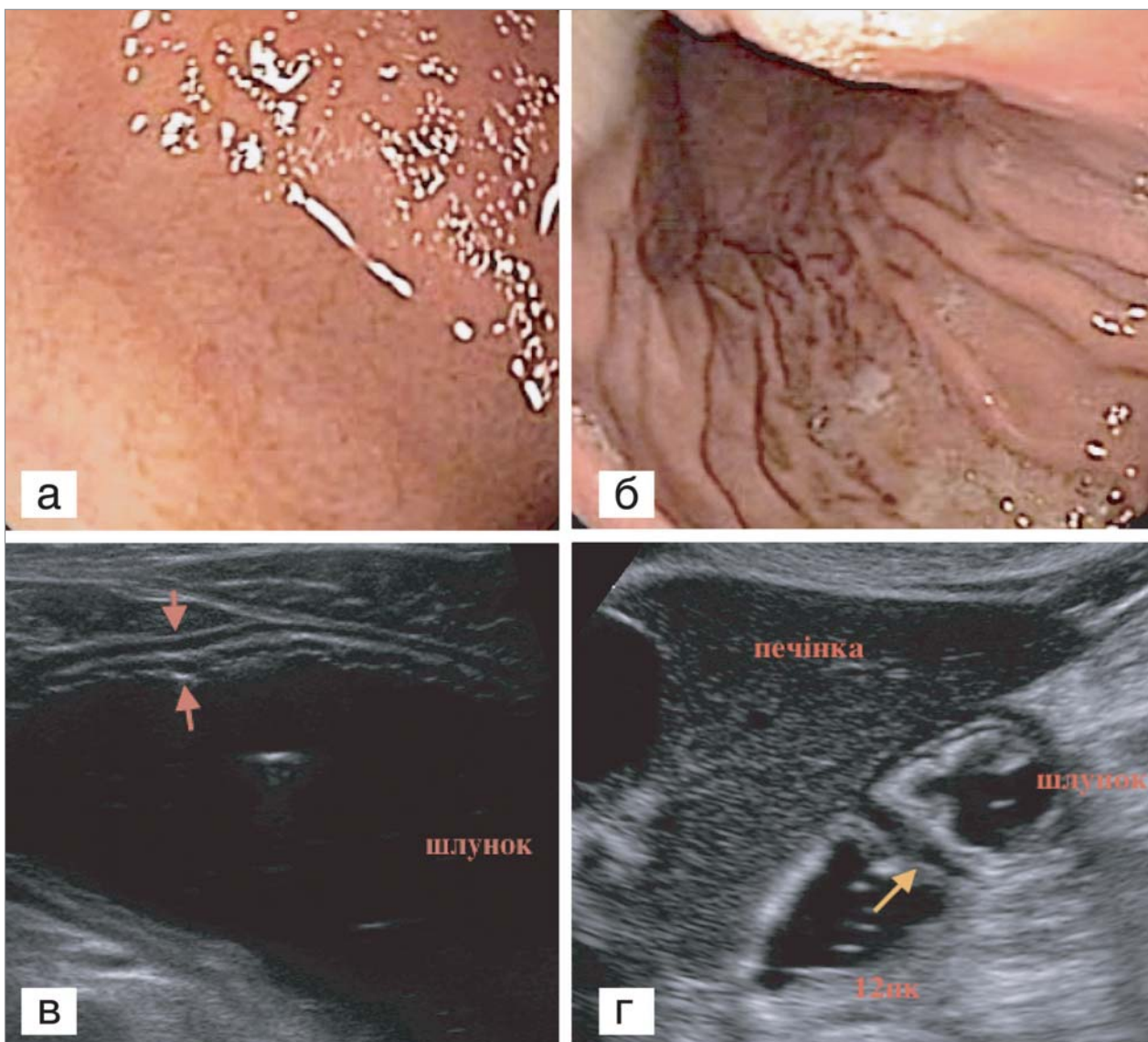
За даними гідросонографії верхніх відділів ШКТ у 7 (63,6%) дітей 2-ї групи виявлено недостатність кардії, у 10 (90,9%) – гастроєзофагальний та/або дуоденогастральний рефлюкси, у 6 (54,5%) – виражений гастроптоз, що обумовлено мезенхімальною неспроможністю гладко м'язових волокон у дітей з НДСТ. Часті рефлюкси агресивного гастрального та дуоденального вмісту можна розцінити як один із провідних факторів прогресивного перебігу та ранньої хронізації гастродуоденальної патології в такого контингенту дітей (табл. 3).

Під час проведення ФГДС найчастіше у всіх групах дітей з вираженою дисплазією спостерігалась недостатність кардії, гіперемія слизової шлунка в рівних кількостях – 8 (72,7%), підвищена кількість жовчі в шлунку – 5 (45,5%), гіперемія нижньої третини стравоходу, неповне закриття ворота – 4 (36,4%).

Під час проведення УЗД органів черевної порожнини деформація жовчного міхура була візуалізована з однаковою частотою в 1 та 2-ї групах – 6 (53,3%), 6 (54,5%) відповідно. Нефроптоз відмічався майже в третині дітей з вираженою дисплазією – 3 (27,3%), у 2 (13,3%) дітей 1-ї групи та не відмічався в групі порівняння.

Наводимо короткий витяг з історії хвороби дитини – Максим Ч., 13 р., який знаходився на стаціонарному лікуванні у відділенні хвороб сполучної тканини ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» в 02.2014 р.

Дитина госпіталізована зі скаргами на відчуття важкості, розпирання, повноти в надчеревній ділянці, особливо після великої кількості їжі; часта відрижка, нудота, тупий ниючий біль в епігастрії, який зменшувався в лежачому положенні, відчуття спаяності, тяжкості внизу живота справа; буркотіння, переливи (наче вміст кишечника пересувається), періодами збільшувався низ живота, біль



**Рис.** Ознаки гастропатії в дитини Максима Ч., 13 років: а, б — ендоскопічне дослідження: ознаки катаральної гастропатії; в — гідросонографічне дослідження: нечіткість, нерівність контурів слизової оболонки шлунка; г — ретрограднийтік рідини в пілоричному відділі в момент формування антральної порожнини (дуоденогастральний рефлюкс). Частота сканування 7,5 МГц

ниючого характеру часто віддавав у ногу, сідниці, поперек та посилювався у вертикальному положенні тіла — відчуття незручності під час ходи; затримка випорожнень до 3–4 днів із подальшим почастищенням частоти випорожнень, при цьому кал м'який навіть при тривалих затримках випорожнення, часто тонкий і невеликими порціями, постійне відчуття неповного випорожнення, іноді в калі був слиз.

Хлопчик від I вагітності, у матері — тромбофлебіт, у батька — виразка шлунка, пологи фізіологічні на 38-му тижні, вага при народженні — 2450 г, зріст — 47 см, на грудному вигодовуванні — до 2 міс. На першому році життя спостерігався в ортопеді з приводу дисплазії кульшових суглобів, погано набрав масу тіла. Часто хворів на респіраторні інфекції до 5–7 разів на рік, бронхіти — 1–2 рази на рік, гінгівіт. Направлений з діагнозом хронічного гастродуоденіту, коліту, доліхоколону.

Об'єктивно: Стан дитини середньотяжкий, астеничної тілобудови, вага 39 кг при зрості 160 см (ІМТ 15,2 кг/м<sup>2</sup>),

апетит підвищений, швидко втомлюється, поганий сон, млявість загальна слабкість; схильність до носових кровотеч; шкіра гіпереластична, тонка і оксамитова; килеподібна деформація грудної клітки; гіпермобільність суглобів, пупкова кіла; гіпоплазія емалі зубів. Тони серця звучні, м'який систолічний шум на верхівці. Живіт відвислий, збільшений у розмірі в нижній третині, виражений метеоризм, шум плескоту, пальпуються помірно роздуті петлі товстого кишечника, пальпаторно біль в епігастрії з локальним напруженням м'язів; печінка на 2 см нижче реберної дуги, селезінка на 3 см нижче реберної дуги, при визначенні нижньої межі шлунка методом шуму плескоту нижня межа шлунка — на рівні пупка.

Дитина оглянута: кардіологом (ПМК I ст. без регургітації, додаткові хорди); пульмонологом (рецидивний бронхіт, період ремісії), окулістом (астигматизм).

Загальноклінічні та біохімічні аналізи, копрограма — без особливостей.

Фіброгастроскопія: слизова стравоходу в нижній третині гіперемійована, набрякла, в шлунку підвищена кіль-

кість жовчі, слизова шлунка на всьому протязі вогнищево гіперемійована, складки продольні, неповне закриття ворота, слизова ДПК гіперемійована.

Тригоскопія: бар'єва суспензія заповнює всі відділи кишечника; петлі кишечника дещо роздуті; гаустрація виражена задовільно; звужень, деформацій, дефектів наповнення по ходу петель не виявлено, відмічається птоз кишечника у вертикальному положенні; після спорожнення видно звичайний рельєф слизової товстого кишечника.

Гідросонографія верхніх відділів ШКТ: у шлунку натщесерце помірна кількість рідини, після водного навантаження діаметр стравоходу 14,7 мм (норма до 12 мм), візуалізується зворотній тік рідини по стравоходу. Після наповнення рідиною шлунком низько розташований — нижня межа тіла шлунка знаходиться на рівні пупка. У просвіті шлунка візуалізується помірна кількість слизу. Стінка пілоричного відділу, ДПК потовщена, контур слизової оболонки нечіткий, нерівний, слизовий шар не потовщений. Евакуація вмісту шлунка сповільнена. Відмічаються антиперистальтичні хвилі зі зворотним током рідини із ДПК у шлунок.

**Клінічний діагноз:** НДСТ, елерсopodobний фенотип. Диспластикозалежні зміни (спланхноптоз, гастроєзофагальний, дуоденогастральний рефлюкс, ПМК I ступеня, додаткові хорди, гіпермобільність суглобів, гіпереластоз, килеподібна деформація грудної клітки, астигматизм). Хронічний катаральний гастродуоденіт; рецидивний бронхіт, асоційований з НДСТ.

## Висновки

Таким чином, особливостями клінічного перебігу ХГД у дітей з НДСТ є: ранній дебют захворювання, агресивний, прогресивний перебіг зі щорічними сезонними загостреннями, рецидивами та помірно інтенсивним, але тривалим, ниючим абдомінальним больовим симпто-

мом із нечіткою локалізацією больових відчуттів, що поєднується з вираженими проявами симптомів неспецифічної інтоксикації. Частота та вираженість означених симптомів пропорційна ступеню диспластичних уражень, що є відображенням системності процесу та його обтяжливого впливу на перебіг основного патологічного процесу.

Специфікою гастродуоденальних запальних процесів у дітей з НДСТ є розвиток недостатності клапанно-сфінктерного апарату (гастроєзофагальний та/або дуоденогастральний рефлюкс — у 90,9%, недостатність кардії — у 63,6% дітей) та вісцероптоз (гастроптоз — у 54,5%, нефроптоз — у 27,3% дітей), які можна розцінювати як диспластикозалежні зміни, обумовлені порушенням вмісту основних типів колагену у власній пластинці та зниженням функціональних властивостей сполучнотканинного матриксу слизової оболонки шлунка та ДПК. Часті рефлюкси агресивного гастрального та дуоденального вмісту — один із провідних тригерних факторів прогресивного перебігу та ранньої хронізації гастродуоденальної патології в такому контингенту дітей.

Залучення системи травлення в патологічний процес при НДСТ виникає частіше, ніж проявляється клінічно, що обумовлено мезенхімальною неспроможністю гладком'язових волокон, слабкістю периферичної іннервації, при яких знижується поріг больової чутливості та ускладнюється своєчасна діагностика запального процесу.

Отримані дані доводять необхідність ретельного обстеження хворих з НДСТ за наявності мінімальної клінічної симптоматики уражень верхніх відділів ШКТ для своєчасної діагностики і проведення адекватної терапії. Таку категорію дітей необхідно виділяти в окрему групу диспансерного спостереження, а характерна для цих пацієнтів поліорганичність уражень потребує залучення невролога, кардіолога, ортопеда, психотерапевта й генетика.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани / Л.Н. Абакумова. — Санкт-Петербург, 2006. — 36 с.
2. Грідіна Т.А. Структурно-функціональні особливості стану шлунка і дванадцятипалої кишки у дітей з хронічними захворюваннями респіраторної системи за даними ехографії / Т.А. Грідіна, Б.А. Тарасюк, І.С. Лук'янова // Лучевая диагностика. Лучевая терапия. — 2014. — № 3—4. — С. 28—34.
3. До питання про поширеність дисплазій сполучної тканини у дітей / Л. І. Омельченко, О. А. Ошлянська, Г. В. Скибан, В. Б. Ніколаєнко // Перинатологія і педіатрія. — 2007. — № 3. — С. 80—83.
4. Евтушенко С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. — Донецк: Изд. Заславский. — 2009. — 361 с.
5. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — Санкт-Петербург: Элби, 2009. — 714 с.
6. Проект российских рекомендаций по наследственным и многофакторным нарушениям соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. Приложение. — 2014. — Т. 93, № 5.
7. Shoulders M.D. Collagen Structure and Stability / M.D. Shoulders, R.T. Raines // Annu. Rev. Biochem 2009. — Vol. 78. — P. 929—958.

### Особенности клинического течения хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани

**Е.Н. Муквич, О.В. Лавренчук, Т.А. Гридина, Т.А. Полук**

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

**Цель** — определить клинические особенности течения хронических гастродуоденитов у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

**Пациенты и методы.** Обследовано 48 пациентов в возрасте 11–18 лет с хроническими гастродуоденитами на фоне дисплазии соединительной ткани. Хронический гастродуоденит верифицирован на основании изучения анамнеза, клинического обследования, данных фиброэзофагогастродуоденоскопии. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани верифицирована согласно критериям Милковской—Димитровой Т. в модификации Абакумовой Л.Н.

**Результаты.** Хронический гастродуоденит у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имеет ранний дебют с ежегодными сезонными обострениями, характеризуется умеренным абдоминальным болевым симптомом при выраженных проявлениях неспецифической

интоксикации, диспепсических симптомах и симптомах вегетативной дисфункции; 90,9% таких детей имеют недостаточность клапанно-сфинктерного аппарата желудка, висцероптоз.

**Выводы.** Вовлечение органов пищеварения в патологический процесс при недифференцированной дисплазии соединительной ткани возникает чаще, чем проявляется клинически, что обусловлено мезенхимальной неспособностью гладкомышечных волокон, слабостью периферической иннервации, при которых снижается порог болевой чувствительности и усложняется своевременная диагностика воспалительного процесса. Доказана необходимость обследования больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при наличии минимальной клинической симптоматики поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта для своевременной диагностики и проведения адекватной терапии.

**Ключевые слова:** дети, хронический гастродуоденит, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):81-86;doi10.15574/PP.2015.61.81

**Clinical picture of chronic gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia**

*O.M. Mukvich, O.V. Lavrenchuk, T.A. Gridina, T.A. Poluk*

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

**Goal.** Explore clinical features of chronic gastroduodenitis in children with undifferentiated connective tissue dysplasia.

**Materials and methods.** We examined 48 patients with chronic gastroduodenitis aged 11–18 years having undifferentiated connective tissue dysplasia. The chronic gastroduodenitis diagnosis was being verified based on the anamnesis, clinical examination, and results of fiber exophagy dual gastro endoscopy. Undifferentiated connective tissue dysplasia was being verified according to the criteria by Milkovska-Dimitrova T. in Abakumova's L.N. version.

**Results.** The chronic gastroduodenitis in children diagnosed for undifferentiated connective tissue dysplasia has an early onset with yearly seasonal exacerbation, and is featured by moderate abdominal pain symptom with expressed indications of non-specific intoxication, dyspeptic symptoms, and symptoms of vegetative dysfunction. (90.9%) of such children have insufficiency of the intestinal valve and sphincter mechanism, and visceroptosis.

**Conclusion.** In undifferentiated connective tissue dysplasia, involvement of the digestive system in the pathological process occurs more often than in clinical evidences which are featured by failure of mesenchymal smooth muscle fibers and weakening of peripheral innervation when the pain threshold is reduced and timely diagnosis is complicated by inflammation. Our results prove the need for careful examination of undifferentiated connective tissue dysplasia patients having minimum indication of clinical symptoms of lesions of the upper GI aimed at early diagnosis and adequate treatment of the undifferentiated connective tissue dysplasia.

**Key words:** children, chronic gastroduodenitis, undifferentiated connective tissue dysplasia.

---

**Сведения об авторах:**

**Муквич Елена Николаевна** — д.мед.н., гл.н.с. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51; e-mail: mukvich@bigmir.net.

**Лавренчук Оксана Валентиновна** — врач-педиатр амбулаторного отделения КНП «ЦПМСД №1» Шевченковского р-на г. Киева.

**Гридина Татьяна Андреевна** — к.мед.н., врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Полук Тамара Анатольевна** — к.мед.н.ю, н.с. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51.

Статья поступила в редакцию 20.02.2015 г.



УДК 616.34009.11053.36:615.874.2

Р.В. Марушко, О.Г. Шадрін, К.Р. Марушко

## Ефективність аліментарно-медикаментозної корекції лікування запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):87-94;doi10.15574/PP.2015.61.87

**Актуальним** є підвищення ефективності лікування хронічних запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку на принципах безпеки терапевтичних заходів та впливу на основні патогенетичні механізми, які беруть участь у формуванні патології товстого кишечника.

**Мета** — оцінити ефективність аліментарно-медикаментозної корекції лікування хронічного неспецифічного невиразкового коліту в дітей раннього віку з використанням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, L-карнітину), гепатопротекторів та оптимізації харчування.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 114 дітей раннього віку (від 9 міс. до 3 років життя) з хронічним неспецифічним невиразковим колітом. Вивчено ефективність аліментарно-медикаментозної корекції (про-, пребіотиками, омега-3 довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами, L-карнітином), гепатопротекторів і лікувального харчування в терапії захворювання на підставі даних загальноклінічних і лабораторних досліджень, у тому числі бактеріологічних та імунологічних (TNF $\alpha$  в сироватці крові, SIgA в копрофільтратах). Використано індекс активності хронічного неспецифічного невиразкового коліту та індекс ендоскопічних змін слизової кишечника в динаміці лікування дітей раннього віку.

**Результати.** Показано, що використання таких продуктів функціонального харчування, як мультипробиотики, пребіотики, омега-3 поліненасичені жирні кислоти та провітаміни цитоенергетичної дії, гепатопротектори, а також лікувального харчування в комплексній терапії хронічних колітів у дітей раннього віку сприяє значному поліпшенню результатів лікування захворювання, більш швидким темпам усунення основних проявів захворювання, збільшенню кількості відмінних результатів лікування до 80,4% проти 55,2%, зменшенню частоти рецидивів.

**Висновки.** Результати дослідження дають змогу рекомендувати використання аліментарно-медикаментозної корекції із застосуванням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування в терапії хронічного неспецифічного невиразкового коліту в дітей раннього віку на всіх етапах забезпечення медичною допомогою.

**Ключові слова:** діти раннього віку, хронічний неспецифічний невиразковий коліт, продукти функціонального харчування.

### Вступ

Захворювання кишечника залишаються актуальною і до кінця не вирішеною проблемою в сучасній гастроентерології, особливо це стосується раннього дитячого віку. Останніми роками спостерігається значне зростання формування запальних захворювань кишечника в дітей перших років життя, що потребує обґрунтування та вивчення ефективності фармакотерапії цих захворювань з урахуванням особливостей перебігу в цьому віці [1, 2].

Розроблені схеми медикаментозної терапії хронічних запальних захворювань кишечника включають використання медикаментозної терапії, направленої на пригнічення відомих ланок запального каскаду. Використовуються аміносаліцилати, кортикостероїди, в тяжких випадках імунодепресанти, які чинять неселективну імуносупресивну та протизапальну дію, при цьому можуть пригнічувати як патологічні, так і захисні реакції організму. Але ці препарати мають ряд протипоказань для використання в дітей перших років життя.

Враховуючи вищевикладене, для підвищення ефективності лікування хронічних запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку подальші дослідження мають базуватися на принципах безпеки терапевтичних заходів і впливати на основні патогенетичні механізми, які беруть участь у формуванні патології товстого кишечника.

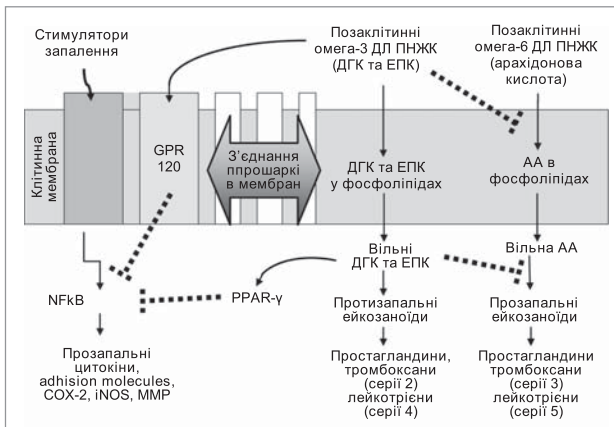
Результати попередніх досліджень у дітей, хворих на хронічний неспецифічний невиразковий коліт (ХННК), виявили суттєві порушення жирнокислотного обміну, особливо ПНЖК, та імунних реакцій [4, 7], зміни протекторних властивостей кишечника [5] та дисбаланс мікробної флори внутрішньокішкового середовища, які є наслідком як патологічних змін в умовах перебігу кишкової патології, так і різних факторів ризику, у тому числі аліментарних.

Характерними порушеннями обміну жирних кислот при ХННК були зміни співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, а також кількісні відмінності окремих їх представників, які є результатом патологічних змін із боку кишечника та залучення гепатобілярної системи, що виконує синтетичну функцію та забезпечує процеси обміну жирних кислот в організмі. Аналіз складу поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у хворих дітей показав дисбаланс омега-6 та омега-3 ПНЖК, при цьому рівень омега-6 довголанцюгових (ДЛ) ПНЖК значно перевищував рівень омега-3 ДЛ ПНЖК. Такий профіль ПНЖК в організмі відображає прозапальну направленість реакцій імунної системи, яка в умовах розвитку та перебігу кишкової патології реалізується значною продукцією насамперед прозапальних цитокінів [16].

Ці теоретичні дані узгоджуються з результатами наших досліджень цитокінового профілю в дітей з патологією кишечника і свідчать про дисбаланс експресії цитокінів, а саме, гіперпродукції прозапальних і зниження протизапальних цитокінів. Так, концентрація одного з ключових прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  у дітей з ХННК у 4 рази перевищує рівень цього імунного фактора в групі здорових дітей [4].

Такі зміни є підставою для призначення медикаментозних засобів, які б нормалізували жирно-кислотний обмін, відкоригували дисбаланс ПНЖК, а також позитивно вплинули на імуннопатогенетичні механізми, зокрема експресію цитокінів. До таких засобів належать омега-3 ДЛ ПНЖК. Підтвердженням цього є наукові дослідження, які стверджують про сприятливий вплив використання омега-3 ДЛ ПНЖК при хронічних запальних захворюваннях [10, 13].

Відомо, що омега-3 ДЛ ПНЖК (риб'ячий жир) належить до основних категорій продуктів функціонального харчування, а найбільш важливими представниками



**Рис. 1.** Протизапальні властивості омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (адаптовано, Viladomiu M. et al., 2013)  
*Примітки:* ДГК — докозагексаєнова кислота, ЕПК — ейкозапентаєнова кислота, АА — арахідонова кислота, adhesion molecules — молекули адгезії, NFκB — нуклеарний фактор κB, COX-2 — циклооксигеназа, iNOS — сингтаза індукуюча нітрат оксид, MMP — металопротеїназа.

цього сімейства жирних кислот є α-ліноленова кислота, ейкозапентаєнова (ЕПК) і докозагексаєнова кислоти (ДГК). Використання цих мікронутрієнтів відповідає принципам безпеки лікування та позитивно впливає на основні патогенетичні ланки розвитку кишкової патології, а саме, порушення обміну жирних кислот, сприяє нормалізації реакцій системи імунного захисту, підвищує цитопротекторні властивості шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пов'язані з ефективним функціонуванням епітеліоцитів та імунних клітин слизової кишечника [18].

Важливою особливістю дії омега-3 ДЛ ПНЖК є ефект пригнічення процесів запалення. На рисунку 1 наведено схему протизапальних властивостей омега-3 ДЛ ПНЖК. Головні представники цього сімейства жирних кислот ДГК та ЕПК взаємодіють з інтрацелюлярними рецепторами GPR120 та PPAR-γ. Ці рецептори безпосередньо залучені до пригнічення активації нуклеарного фактора NFκB, активатора експресії прозапальних факторів у системі імунного захисту, до яких відносяться цитокини, молекули адгезії та інші [11]. Крім того, ДГК та ЕПК інгібують метаболізм АА в системі циклооксигеназного циклу, що приводить до зниження продукції прозапальних дериватів цієї жирної кислоти, а саме, прозапальних ейкозаноїдів.

Проведені нами дослідження показали, що при ХННК характерними є зміни балансу мікробної флори кишечника практично у всіх дітей [4]. Одним із механізмів, який може спричинити розвиток дисбактеріозу, може бути порушення обміну жирних кислот. Дисбаланс ПНЖК негативно впливає на функціонування клітинних мембран, а саме, плинність ліпідного прошарку та проникність мембран, щільність міжепітеліальних зв'язків (tight junctions), активність ферментів, зв'язаних із мембранами, функціонування мембранних рецепторів, електрофізіологічні властивості мембран [17], що приводить до погіршення функціонування епітеліоцитів та інших клітинних компонентів (мітохондрії, муцинпродукуючі вакуолі та ін.). У слизовій кишечнику розвивається недостатке формування преепітеліального слизового бар'єру, знижуються його адгезивні та цитопротекторні особливості. Наслідком таких змін є порушення життєдіяльності та функціонування індигенної або коменсальної мікробної флори кишечника, що приводить до формування дисбіотичних порушень.

Отже, формування патологічних мікробіоценозів в організмі дітей може бути результатом порушень обміну жирних кислот і дисбалансу ДЛ ПНЖК, характерним для якого є низький рівень омега-3 ДЛ ПНЖК. Така патогенетична ланка формування дисбактеріозів значно підвищує ризик розвитку кишкової патології та посилює вже існуючі патологічні зміни внутрішньокішкового середовища та слизової ШКТ [12]. Приведені вище дані обґрунтовують призначення омега-3 ДЛ ПНЖК із метою корекції порушень обміну жирних кислот в умовах патології кишечника, особливо при запальних захворюваннях.

Іншою вагомою ланкою в патогенезі захворювань кишечника визнано порушення складу та функцій мікрофлори ШКТ. Кишковий дисбіоз на сьогодні є одним із найбільш поширених патологічних станів у дітей, які виникають під впливом різних несприятливих факторів. Провідна роль у формуванні дисбактеріозу кишечника належить порушенню популяційного рівня біфідо- і лактобактерій та паралельному формуванню дефіциту цілого ряду мікроорганізмів. У цих умовах імовірно значне зниження природних захисних систем організму, основними ланками яких є мікрофлора, преепітеліальний слизовий бар'єр, епітеліоцити та система локального імунного захисту. Отже, дисбактеріоз кишечника слід розглядати не тільки як клініко-мікробіологічний синдром, але і як один із найважливіших факторів ризику розвитку запальних захворювань кишечника в дітей та стан, який ускладнює перебіг вже сформованої кишкової патології [19].

Сьогодні в якості засобів корекції кишкового дисбіозу використовуються продукти функціонального харчування на основі мікроорганізмів (пробіотики), які забезпечують позитивні ефекти на фізіологічні та імунні реакції організму людини через оптимізацію мікробної екології [6].

На сучасному етапі розвитку мікробіології доцільним є використання полікомпонентних пробіотиків, оцінка позитивних властивостей яких підтверджена багатьма спеціалістами в різних галузях медицини. Розробка полікомпонентних пробіотиків, які існують у стані мутуалістичного симбіозу, а при надходженні в кишкову порожнину є біосумісними з резидентною флорою, є значним досягненням медичної науки [9, 12].

Сьогодні тривають дослідження щодо комплексного використання продуктів функціонального харчування. Поряд із продуктами пробіотичної дії використовуються пребіотики або препарати, які мають біфідогенні властивості. До них належать компоненти харчової клітковини (харчові волокна, оліго- та полісахариди) [18].

Симбіотична комбінація про- та пробіотиків значно підвищує ефективність як профілактичних, так і лікувальних заходів при захворюваннях ШКТ, що обґрунтовує комбіноване використання мультипробіотиків і пребіотиків при патології кишечника в дітей раннього віку [15].

До інших продуктів функціонального харчування відноситься L-карнітин, основною біологічною дією якого є поліпшення енергетичного та обміну жирних кислот на мембранному рівні, що сприяє підтримці фізіологічної стабільності клітин та їх функціонування. Особливе значення L-карнітин відіграє в підтримці інтестинальних епітеліоцитів, особливо Goblet cells, які продукують інтестинальні муцини та фактори росту, необхідні для забезпечення цитопротекції слизової.

Як показали наші дослідження, при ХННК порушується відновлення та спостерігається дисбаланс продукції муцинових глікопротеїнів, факторів росту, серед яких особливе місце займає інтестинальний треоїловий фактор (ITF), у слизовій кишечнику. Згідно з сучасними уявлен-

нями, такі зміни вважаються одними із важливих патогенетичних механізмів формування та перебігу захворювань ШКТ. Тому оптимізація процесу екскреції муцинів інтестинальними (Goblet cells) епітеліоцитами та продукції факторів росту є ефективним механізмом терапевтичного підходу при забезпеченні цитопротекторних властивостей слизової кишечника.

Необхідність застосування цього мікронутрієнту також обґрунтована тим, що в дітей раннього віку ендогенний синтез L-карнітину обмежений, тому його дефіцит швидко розвивається в умовах недостатнього надходження, особливо в умовах порушення процесів всмоктування в слизовій [3].

Відомо, що ШКТ і гепатобіліарна система тісно взаємопов'язані. Такий зв'язок має важливе значення в забезпеченні процесів травлення та засвоєння харчових нутрієнтів організмом. Суттєвий вплив на порушення гепатобіліарної системи мають хронічні запальні захворювання кишечника [14, 20]. Слід зазначити, що симптоми порушень із боку гепатобіліарної системи при захворюваннях кишечника частіше маскуються симптомами, характерними для кишкової патології, або мають схожі клінічні прояви, зокрема, абдомінальні болі, диспепсичний та антено-вегетативний синдроми. Тому патологія гепатобіліарної системи, асоційована із захворюваннями ШКТ, часто залишається поза увагою. Найчастіше ця патологія виявляється при проведенні ультразвукової діагностики (УЗД).

За нашими даними, у значної частини (78,1%) дітей з ХННК основні УЗ-зміни спостерігаються з боку печінки, яка є найбільш вразливим органом при патології ШКТ, при цьому визначаються стовщення стінок жовчного міхура, жовчних протоків і судин печінки, ехогенні зміни паренхіми печінки, ознаки дискінетичних змін гепатобіліарної системи. Це підтверджує дані, які свідчать, що в умовах тривалого запального процесу в кишечнику зростає навантаження на печінку, яке проявляється змінами її метаболізму, порушеннями основних функцій, зокрема, участі в обміні ліпідів, продукції жирних кислот та формуванням структурних змін від реактивного гепатиту до фіброзу.

Здобуті дані підтверджують залежність стану гепатобіліарної системи від змін при патології кишечника. Це обґрунтовує необхідність проведення корекції патологічних змін як боку паренхіми печінки та жовчовивідних шляхів, так і функціональних порушень жовчного міхура.

Важливу роль у комплексі лікувальних заходів хронічного запального процесу в кишечнику має оптимізація харчування. Обґрунтованим є застосування ентерального харчування на початку лікування з поступовим переходом на адаптовані молочні суміші.

Суміші для ентерального харчування містять усі необхідні компоненти, які відповідають фізіологічним потребам дитини, при цьому забезпечують зберігання структури та функціональної цілісності кишечника. Такий вид харчування сприяє поліпшенню кровообігу в кишечнику, відновлює енерговитрати та процеси перетравлення, попереджує надмірну колонізацію внутрішньокішкового середовища [8].

Отже, використання комплексу препаратів і продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК та L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування в терапії запальних захворювань кишечника є обґрунтованим та відповідає сучасним вимогам наукових досліджень, а саме, безпечне застосування та позитивний вплив на основні патогенетичні ланки фор-

мування та розвитку патології кишечника. У дітей раннього віку залишається актуальним удосконалення та підвищення ефективності терапії запальних захворювань кишечника, а дослідження ефективності лікування ХННК із використанням аліментарно-медикаментозної корекції до теперішнього часу не проводились.

**Мета** роботи — оцінити ефективність аліментарно-медикаментозної корекції лікування ХННК у дітей раннього віку з використанням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК, L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування.

### Матеріали та методи дослідження

Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводилися серед 114 дітей, хворих на ХННК, у віці від 9 міс. до 3 років. Серед обстежених було 54 (47,4%) хлопчики та 60 (52,6%) дівчаток. На ранньому штучному вигодовуванні перебували 76,3% дітей.

Відповідно до поставленого завдання, обстежували діти з ХННК методом рандомізації були розподілені на дві групи: 1-а (основна) група складалася із 56 дітей; 2-а група (порівняння) — із 58 дітей. До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових дітей відповідного віку.

Усі діти лікувалися за схемою, що відповідає загальноприйнятим рекомендаціям. Базисна терапія включала комплекс медикаментозних і немедикаментозних методів лікування. Удосконалення терапії ХННК полягало в проведенні аліментарно-медикаментозної корекції лікування з використанням продуктів функціонального харчування, медикаментів і лікувального харчування.

Діти основної групи з ХННК на фоні базисної терапії отримували дієтичну домішку омега-3 ДЛ ПНЖК (риб'ячий жир): хворі віком від 6 до 12 міс. приймали по 2,5 мл/добу (починаючи із кількох крапель) разом з їжею або соком; діти від 1 до 2 років — по 5 мл/добу; діти від 2 до 3 років — 7,5 мл/добу.

Додатково діти основної групи отримували препарат, до складу якого входять продукти функціонального харчування про- та пребіотичної дії (мультипробіотичний комплекс *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus* та фруктоолігосахарид інулін), який призначався по 1 пакетик 1 раз/добу з 6 міс. до 2 років, після 2 років — по 1 пакетик 2 рази/добу.

У комплексі аліментарно-медикаментозної корекції використовувався препарат L-карнітину з розрахунку 50 мг/кг маси тіла дитини на добу, гепатопротектор урсофальк із розрахунку 10 мг/кг/добу.

На початку терапії всім дітям призначалося ентеральне харчування із застосуванням напівелементної молочної суміші. Ця суміш заміщувала неадаптовані молочні суміші, які використовувалися до госпіталізації і призначалася порційно протягом 2 тижнів. Після поліпшення клінічних проявів ХННК проводився поступовий перехід на адаптовані молочні суміші.

Результати клінічного дослідження дітей основної групи, які почали отримувати продукти функціонального харчування, показали: діти охоче приймали продукти функціонального харчування. Негативних проявів стану здоров'я у вигляді збільшення диспептичних розладів, проявів функціональних порушень ШКТ та алергічних реакцій не відмічалось.

Вивчення ефективності аліментарно-медикаментозної корекції при лікуванні ХННК проводилося на підставі

даних загально-клінічних і лабораторних досліджень, у тому числі бактеріологічних та імунологічних.

Оцінка активності ХННК проводилася за даними змін основних синдромів (інтоксикаційного, болювого, диспептичного) та частоти випорожнень у балах. Використовувався загальний індекс активності ХННК, який розраховувався на підставі суми балів з вище згаданими критеріями. Сума балів  $\leq 2$  відповідала клінічній картині ремісії, 3–5 балів — легка активність, 6–10 — помірна активність, 11–12 — тяжка форма захворювання.

Симптоми ХННК у дітей оцінювалися в балах:

- 0 — відсутність ознаки;
- 1 — слабка виразність ознаки;
- 2 — помірна виразність ознаки;
- 3 — значна виразність ознаки.

Для оцінки ефективності лікувальних заходів у дітей основної групи та групи порівняння застосовувався індекс ендоскопічних змін слизової на підставі критеріїв змін слизової кишкової в бальній системі з розрахунку: 0 балів — нормальний стан слизової, 1 бал — реконвалесценція, 2 бали — легкі зміни, 3 бали — помірні зміни, 4 бали — значні зміни. Така схема оцінки стану слизової кишкової була адаптована нами для визначення змін слизової кишкової в дітей раннього віку з урахуванням особливостей перебігу хронічного запального процесу та змін у слизовій товстого кишечника.

Імунологічний статус дітей оцінювався на підставі визначення концентрації TNF- $\alpha$ , ITF у сироватці крові методом імуноферментного аналізу ELISA та секреторного імуноглобуліну (SIgA) в копрофільтратах методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні.

Мікробіологічна діагностика проводилася за допомогою бактеріологічних методів, аналізувалися кількісний та видовий склад мікрофлори кишечника в дітей за методами та вимогами відповідних наказів МОЗ України.

Ендоскопічне обстеження кишечника в дітей раннього віку проводилося класичним методом ректороманоскопії для виявлення патології нижніх відділів кишечника.

Дані досліджень опрацьовувалися методами математичної статистики. Використовувалися параметричні (критерій Стюдента, кореляційний аналіз) та непараметричні методи (критерій згоди  $\chi^2$ , аналіз відносних ризиків (RR) із довірчими інтервалами (CI). Критичне значення рівня значущості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм STATISTICA 6 та Excell XP.

## Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні анамнезу встановлено, що в більшості дітей (74,5%) запальні захворювання кишечника розвивалися поступово, без вираженої клінічної симптоматики на ранніх етапах захворювання. У 25,5% дітей відмічався гострий початок захворювання, частіше вірусної етіології з кишковим і вираженим інтоксикаційним синдромом (підвищення температури тіла, блювання, діарея, зригування). У цих дітей проводилася антибактеріальна терапія, але не призначалися пробіотичні препарати.

При аналізі клінічних симптомів, пов'язаних з ураженням товстого кишечника, у дітей з ХННК основними проявами захворювання були інтоксикаційний, болювий абдомінальний синдроми, дискінетичні розлади ШКТ та різні прояви порушень характеру випорожнень. Середньотяжкий перебіг захворювання відмічався у 90 (79,0%), тяжкий — у 24 (21,0%) дітей.

Для інтоксикаційного синдрому, крім температурної реакції, у дітей з ХННК були характерними млявість

(35,9%) або збудженість (42,1%), порушення апетиту (47,4%), блювання і відрижка (34,2%). Частота проявів інтоксикації зростала з тяжкістю перебігу захворювання. Поряд з інтоксикаційним синдромом спостерігався болювий абдомінальний синдром, що обумовлювало тяжкість перебігу основного захворювання. Болювий синдром частіше виникав у другій половині дня та проявлявся періодичним неспокоєм, збудливістю та плачем.

Кишкові випорожнення в більшості (60,6%) дітей мали нестійкий характер, на перший план виступали наявність патологічних домішок у випорожненнях (слиз, прожилки крові, неперетравлена їжа, стеато- та амілорея). Затримка кишкових випорожнень відмічалася у 30 (26,3%) дітей. Діарейний синдром, який характеризувався періодичним збільшенням частоти дефекацій до 10 разів на добу, спостерігався у 15 (13,1%) дітей.

При проведенні фізичного огляду привертало увагу збільшення розмірів живота за рахунок вираженого метеоризму. Пальпація черевної порожнини спричинювала локальний або розлитий біль у більшості (63,2%) дітей.

У дітей з ХННК досить часто розвивався гепатолієнальний синдром. Збільшення розмірів печінки виявлялося у 25,4% і селезінки у 9,6% хворих дітей, що можна розцінювати як реакцію організму на розвиток запального процесу.

При аналізі основних клінічних симптомів, пов'язаних з ураженням товстого кишечника, у більшості дітей з ХННК відмічалась ознака функціональних порушень ШКТ.

Зміни в лейкоцитарній формулі характеризувалися помірним паличкоядерним та сегментоядерним зсувом.

Значним клініко-лабораторним змінам відповідали виражені порушення спектра мікробної флори кишечника, особливо кількісні зміни індигенної мікрофлори. Так, у більшості хворих (96,5%) відмічалась порушення складу анаеробної флори — зниження кількості біфідо- та лактобактерій. Серед умовно-патогенної флори переважання грибів роду *Candida* виявлялося у 35,1% дітей, золотистого стафілококу — у 98,3%, протею — у 15,1%, клебсієли — у 34,1%, ентеробактеру — 27,2%. У більшості (87,7%) дітей спостерігалася асоціація декількох видів потенційно-патогенних мікроорганізмів у різних комбінаціях.

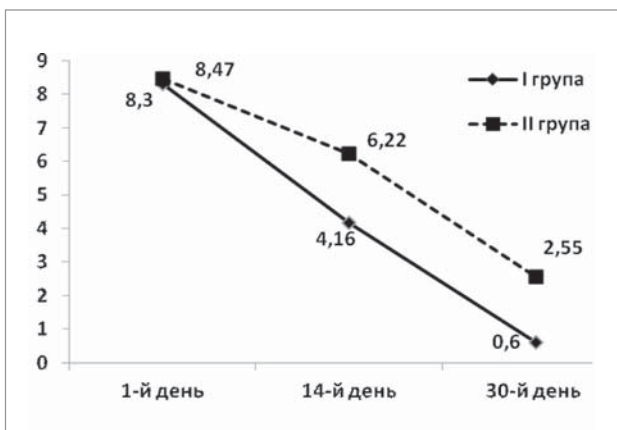
При вивченні ефективності аліментарно-медикаментозної корекції лікування ХННК в обстежених дітей із застосуванням продуктів функціонального харчування відмічалася значне поліпшення клінічної симптоматики.

У динаміці лікування спостерігалася вірогідне зниження індексу клінічної активності ХННК в обох групах, при цьому зниження активності запального процесу у дітей основної групи мало більш виражений характер, ніж у дітей групи порівняння. На початку спостереження як у дітей основної, так і групи порівняння індекс активності ХННК був приблизно однаковим (відповідно  $8,32 \pm 0,71$  і  $8,47 \pm 0,81$  балу), що відповідало помірній активності запального процесу в кишечнику (рис. 2).

Динаміка активності ХННК у дітей основної групи та групи порівняння наведена на рисунку 2.

Через 2 тижні цей індекс дорівнював в основній групі  $4,16 \pm 0,35$  балу, а в групі порівняння —  $6,22 \pm 0,55$  балу. При оцінці динаміки активності запального процесу в обох групах виявлено, що в основній групі репаративні процеси відбувалися швидше, ніж у дітей групи порівняння, що засвідчило позитивний вплив удосконаленого комплексу лікування на перебіг захворювання.

Наприкінці лікування активність запального процесу продовжувала знижуватися. В основній групі індекс



**Рис. 2.** Індекс активності хронічного неспецифічного невиразкового коліту в динаміці лікування дітей раннього віку

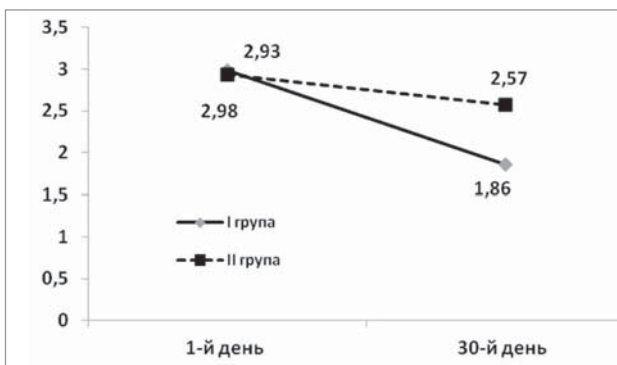
активності ХННК дорівнював  $0,6 \pm 0,45$  балу, у групі порівняння —  $2,55 \pm 0,23$  балу.

Отже, можна стверджувати, що загальноприйнята терапія, як сама, так і в комплексі із аліментарно-медикаментозною корекцією, була достатньо ефективною для досягнення клінічного ефекту в лікуванні ХННК у дітей раннього віку. Але в основній групі хворих дітей індекс активності ХННК становив  $\leq 2$  балів, що відповідає стадії ремісії захворювання, тоді як у групі порівняння цей індекс дорівнював  $2,55 \pm 0,15$  балу, що можна розцінювати як збереження активності запального процесу, хоча і на мінімальному рівні.

Незважаючи на те, що клінічна картина ХННК характеризувалася позитивною динамікою в обох групах на тлі проведеної терапії, при наявності більш вираженого ефекту при застосуванні аліментарно-медикаментозної корекції лікування, аналіз ендоскопічних обстежень у динаміці лікування хворих дітей основної та групи порівняння показав деякі відмінності процесу загоєння слизової кишечника.

Слід зазначити, що ступінь вираження запальних змін слизової при ендоскопічному дослідженні в дітей раннього віку з ХННК значно відрізняється від такого при виразковому коліті та хворобі Крона, які спостерігаються у старших за віком дітей та дорослих. Значні деструктивні зміни слизової кишечника при цих захворюваннях характеризуються множинними ерозійно-виразковими та атрофічними проявами з ураженням практично всіх прошарків слизової.

В наших дослідженнях при проведенні ендоскопічного обстеження слизової товстої кишки у переважної кількості



**Рис. 3.** Індекс ендоскопічних змін слизової кишечника в дітей основної групи та групи порівняння в динаміці лікування

дітей з ХННК (78,9%) відмічалися катаральні зміни слизової товстої кишки, які характеризувалися набряклістю та яскравою гіперемією слизової оболонки. Катарально-ерозивний процес, при якому на тлі гіперемії і набряку слизової оболонки виявлялися поодинокі поверхневі ерозії, вкриті слизом, відзначався у 33 (17,5%) дітей. І тільки у (3,5%) хворих із тяжким перебігом захворювання слизова оболонка була стоншеною, сухою, гладенькою, сіруватого рожевого кольору, легко уразлива з петехіальним висипом, що свідчило про наявність атрофічного процесу.

Дані оцінки індексу ендоскопічних змін у дітей порівняльних груп наведено на рисунку 3.

За даними рис. 3, у дітей основної та групи порівняння на початку лікування індекс ендоскопічних змін слизової кишечника був приблизно однаковим, середні показники становили відповідно  $2,98 \pm 0,27$  і  $2,93 \pm 0,27$  ( $p > 0,05$ ). Характерним було те, що при проведенні ендоскопічного дослідження переважна більшість дітей мала значні та помірні зміни запалення слизової кишечника — 75,0% дітей основної групи та 74,1% дітей групи порівняння, а легкі зміни — відповідно 25,0% і 24,9%. Зміни слизової кишечника, характерні для нормального стану або реконвалесценції, в дітей обох груп не спостерігалися.

Через 30 днів цей індекс дорівнював в основній групі  $1,86 \pm 0,16$ , а в групі порівняння —  $2,57 \pm 0,24$ , що статистично вірогідно відрізнялося між групами ( $p < 0,05$ ). Такі зміни засвідчили більш ефективну дію удосконаленої терапії на репаративні процеси в слизовій кишечнику при хронічному запальному процесі.

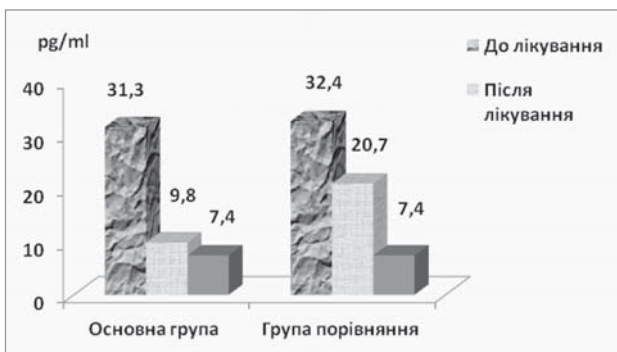
Однак слід зазначити, що повного відновлення стану слизової кишечника в обох групах після 30-денного лікування не спостерігалось. Зниження індексу ендоскопічних змін в обох групах засвідчило позитивний ефект проведеної терапії, але динаміка клінічного перебігу не співпадала зі змінами, які відбувалися в слизовій.

Це свідчить про те, що після завершення загальноприйнятих терапевтичних заходів і клінічного поліпшення стану дітей необхідно забезпечити подальше спостереження за хворими, проводити профілактичні заходи, які включають раціональне харчування, попередження інфекційних захворювань, а також відновлювану терапію. Головною метою такого підходу є досягнення стійкої ремісії та попередження рецидивів у хворих на ХННК.

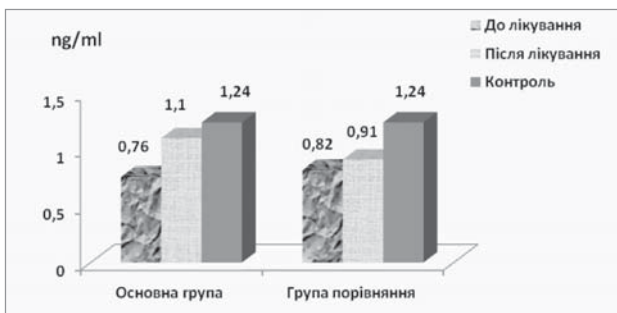
Враховуючи значний позитивний ефект удосконаленої терапії ХННК із включенням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК і L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування, обґрунтованим є продовження використання цих продуктів у періоді реконвалесценції.

Основними імунними факторами, які відіграють значну роль у патогенезі розвитку хронічного запалення в кишечнику, є цитокіни, серед яких ключовим є TNF- $\alpha$ . Загальновізвано, що значна експресія TNF- $\alpha$  в організмі безпосередньо асоціюється з виникненням запалення в товстому кишечнику. Наші дослідження на початку спостереження підтвердили значне підвищення концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові майже в 3 рази при ХННК. Враховуючи визначену роль TNF- $\alpha$  в патогенезі формування хронічного запалення в кишечнику, а також його роль у стимуляції продукції інших прозапальних цитокінів, визначення TNF- $\alpha$  на початку дослідження для підтвердження наявності та активності запального процесу, а також дослідження ефективності лікувальних заходів є найбільш інформативним.

Результати вивчення концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові в динаміці лікування у дітей, хворих на ХННК, наведено на рисунку 4.



**Рис. 4.** Експресія TNF-α в сироватці крові дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом у динаміці лікування



**Рис. 5.** Вміст ІТФ у дітей раннього віку з хронічним неспецифічним невиразковим колітом у динаміці лікування

Результати дослідження показали, що в динаміці лікування зменшився рівень TNF-α у сироватці крові. У дітей основної групи концентрація цього цитокіну досягла рівня здорових дітей, тоді як у групі порівняння хоча і зменшився рівень TNF-α, але його концентрація була вірогідно вищою порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

На рисунку 5 наведено дані визначення ІТФ у динаміці лікування дітей основної групи та групи порівняння.

На початку спостереження відмічалось значне зниження ІТФ. Це свідчить про те, що в умовах тривалої маніфестації запального процесу пригнічується синтез цього фактора у зв'язку з деструктивними процесами в слизовій та зниженням спроможності функціонування інтестинальних епітеліоцитів, зокрема Goblet Cells, в умовах патології. Відомо, що специфічною функцією цих клітин є продукція муцинів паралельно із синтезом трефойлових факторів. Таким чином, при наявності порушень слизо- або муциноутворення слід думати про асоційоване порушення синтезу сімейства трефойлових пептидів, основним представником яких у товстому кишечнику є ІТФ.

Аліментарно-медикаментозна корекція при лікуванні ХННК позитивно впливає на відновлення функції епітеліоцитів. У дітей основної групи концентрація ІТФ значно підвищувалася і наближалася до показників групи здорових дітей, тоді як у дітей групи порівняння цей показник практично не змінювався в динаміці лікування ( $p > 0,05$ ).

Можна припустити залежність між концентрацією TNF-α та вмістом ІТФ. Оскільки в динаміці лікування дітей, яким проводилась удосконалена терапія з включенням продуктів функціонального харчування, гепатопротекторів і лікувальних молочних сумішей, відбувалися значні зміни цих показників — зниження вмісту прозапального цитокіну TNF-α та підвищення фактора росту ІТФ.

Статистичний аналіз даних цих показників показав негативну кореляційну залежність середнього ступеня

лінійного зв'язку між концентрацією TNF-α та ІТФ ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), що засвідчило позитивний вплив удосконаленої терапії на функціонування епітеліоцитів, у тому числі і Goblet Cells, шляхом підвищення їх енергетичного потенціалу, покращення складу клітинних мембран та їх фізико-хімічних властивостей, відновлення захисних властивостей преепітеліального бар'єру та зниження антигенного навантаження внутрішньокішкового середовища на слизову кишечнику.

Для оцінки стану місцевого імунітету дітей проводилися дослідження щодо визначення концентрації секреторного ІgА в копрофільтратах дітей з ХННК. У дітей основної групи в динаміці лікування спостерігалось суттєве підвищення концентрації SІgА в копрофільтратах порівняно з дітьми групи порівняння ( $p < 0,05$ ), що засвідчило позитивний вплив удосконаленої терапії на стан локального імунного захисту.

Проведені дослідження стану мікробної флори до та після проведеної терапії у дітей з ХННК показали неоднозначність здобутих даних. У дітей основної групи після лікувальних заходів спостерігалась позитивна динаміка змін мікробної флори кишечника. Дисбаланс між індигенною та умовно-патогенною мікрофлорою значно зменшувався, при цьому *Bifidobacterium*, *Lactobacterium* та *E. coli* досягали рівня дітей групи контролю. Паралельно з цим значно знижувалась частота обсіменіння кишечника грампозитивними коками, ентеробактером, грибами роду *Candida*. Концентрація золотистого стафілококу, клібсїєли, гемолітичної кишкової палички була вірогідно вищою порівняно з початком спостереження.

Значне підвищення представників індигенної мікрофлори свідчить про достатнє забезпечення цими мікроорганізмами внутрішньокішкового середовища при застосуванні комплексного препарату мультикомпонентного пробіотика з пребіотиком. Висока концентрація біфідо-, лактобактерій та кишкової палички з нормальними властивостями в кишечнику дає змогу знизити вплив на слизову кишечнику патогенних та умовно-патогенних бактерій, що значно підвищує спроможність власної мікрофлори до відновлення, її адгезії до слизового бар'єру, при цьому підвищуються цитопротекторні властивості слизової кишкової палички. В цих умовах створюються сприятливі умови до реституції ушкоджених епітеліоцитів і регенерації епітелію, що позитивно впливає на перебіг хронічного запального процесу в кишечнику.

У цілому, позитивні зміни в динаміці основних клінічних симптомів відмічалися у всіх обстежених дітей як основної групи, так і групи порівняння. Але в дітей основної групи ефективність лікування була значно вищою. Ефективність лікування оцінювалася як відмінна здебільшого в дітей основної групи (80,4%), у групі порівняння вона становила 55,2%. Задовільні результати реєструвалися практично з однаковою частотою (12,5% і 24,1% відповідно), а добрі — переважно в групі порівняння (7,1% і 20,7% відповідно), (табл.).

Вірогідність відмінностей результатів ефективності лікування між основною групою та групою порівняння підтверджена даними проведеного статистичного аналізу. Так величина відносних ризиків між досліджуваними групами була (RR=1,45, CI 95: 1,07–1,84)  $p = 0,008$  згідно з критерієм  $\chi^2$ .

Слід зазначити, що в 4 дітей основної групи та 12 дітей групи порівняння, в яких зареєстровані задовільні результати лікування, мали тяжку форму захворювання, а також значну тривалість перебігу ХННК, що, безумовно, призводить до більш глибоких розладів у слизовій кишечнику

Таблиця  
Ефективність удосконаленої та загальноприйнятої терапії в дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом

Ефективність лікування	Основна група (=56)		Група порівняння (=58)	
	абс.	%	абс.	%
Відмінна	45	80,4	32	55,2
Добра	7	12,5	14	24,1
Задовільна	4	7,1	12	20,7

і порушень з боку імунної системи та процесів обміну в організмі.

Детальне вивчення катамнезу захворювання у хворих на ХННК протягом 6-місячного спостереження показало, що в основній групі рецидиви захворювання відмічалися. Діти основної груп після виписки зі стаціонару продовжували отримувати рекомендований комплекс продуктів функціонального харчування протягом 1 місяця.

У групі порівняння у 17,2% дітей спостерігалися рецидиви ХННК. Діти цієї групи отримували за місцем проживання загальноприйнятій реабілітаційній комплекс лікувальних заходів. Перебіг рецидивів був зазвичай менш вираженим і не потребував повторної госпіталізації. Загострення частіше пов'язувалися з приєднанням вірусних інфекцій або порушеннями дієтичних рекомендацій.

## Висновки

Встановлено, що аліментарно-медикаментозна корекція лікування хронічного неспецифічного невиразко-

вого коліту в дітей раннього віку з включенням продуктів функціонального харчування харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК, L-карнітину), гепатопротекторів та оптимізації характеру вигодовування сприяє значному поліпшенню результатів лікування та більш швидким темпам усунення основних проявів захворювання, збільшенню кількості відмінних результатів лікування ХННК до 80,4% порівняно з 55,2% у дітей, які знаходяться на загальноприйнятій терапії, зменшенню рецидивів захворювання.

У динаміці лікування дітей, яким проведено аліментарно-медикаментозну корекцію, спостерігається суттєве поліпшення стану системи імунного захисту: зниження концентрації прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- $\alpha$  в сироватці крові, поліпшення цитопротекції слизової — нормалізація вмісту IGF в сироватці крові та нормалізація локального імунного захисту — підвищення концентрації SIgA в копрофільтратах. Також відмічаються суттєві позитивні зміни стану мікробіоти кишечника.

Застосування удосконаленої терапії в дітей з ХННК відповідає принципам безпеки терапевтичних заходів і впливає на основні патогенетичні механізми, які беруть участь у формуванні запального процесу в товстому кишечнику.

Результати дослідження дають змогу рекомендувати використання розробленої аліментарно-медикаментозної корекції лікування ХННК у дітей раннього віку як у системі первинної ланки медичної допомоги дітям, так і в умовах стаціонарного лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова О.Ю. Хронический неспецифический неязвенный колит у детей / О.Ю. Белоусова // Перинатология и педиатрия. — 2013. — № 1. — С. 87—91.
2. Белоусова О.Ю. Хронічний коліт та синдром подразненого кишечника у дітей: питання дефініції // Напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі. — Київ, 2008. — С. 183—184.
3. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии / С.О. Ключников // Consilium Medicum, Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 116—119.
4. Марушко Р.В. Клініко-імуннологічні особливості хронічного неспецифічного невиразкового коліту у дітей раннього віку / Р.В. Марушко // Современная педиатрия. — 2013. — № 4. — С. 88—91.
5. Марушко Р.В. Особливості цитопротекторного потенціалу кишечника у дітей раннього віку з функціональними та хронічними запальними захворюваннями кишечника / Р.В. Марушко, В. К. Тищенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2013. — Вип. 22 (3). — С. 254—326.
6. Микробная экологическая система человека и использование отечественных мультипробиотиков для профилактики и устранения ее у детей / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Д.С. Янковский [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — Т. 4, № 26. — С. 117—127.
7. Характеристика спектра жирных кислот та шляхи його корекції у дітей раннього віку з функціональними та запальними захворюваннями кишечника / О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко, Т.С. Брюзгіна // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2013. — № 2. — С. 53—57.
8. Шадрін О.Г. Організація ентерального харчування в дітей / О.Г. Шадрін, С.В. Дюкарева-Безденежних, А. Ковальчук // Дитячий лікар. — 2012. — № 6. — С. 16—18.
9. Albenberg L.G. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection / L.G. Albenberg, J.D. Lewis, G.D. Wu // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 28, № 4. — P. 314—320.
10. Association of n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipid classes with inflammatory bowel diseases / M. Figler, B. Gasztonyi, J. Cseh [et al.] // Br. J. Nutr. — 2007. — Vol. 97, № 6. — P. 1154—1161.
11. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? / P.C. Calder // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 75, № 3. — P. 645—662.
12. Chervonsky A.V. Intestinal commensals: influence on immune system and tolerance to pathogens / A.V. Chervonsky // Curr. Opin. Immunol. — 2012. — Vol. 24, № 3. — P. 255—260.
13. Essential fatty acid depletion in children with inflammatory bowel disease / P. Socha, J. Ryzko, B. Koletzko [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 40, № 5. — P. 573—577.
14. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver / M. Rojas-Feria, E. Castro, E. Su?rez [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, № 42. — P. 7327—7340.
15. Hoa N. Probiotics, prebiotics, synbiotics and naturally fermented foods: why more may be more / N. Hoa, V. Prasadb // Ann. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 26, № 3. — P. 277—278.
16. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease / T. Hisamatsu, T. Kanai, Y. Mikami [et al.] // Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 137, № 3. — P. 283—297.
17. Is there a role for fatty acids in early life programming of the immune system? / P.C. Calder, I.S. Kremmyda, M. Vlachava [et al.] // Proc. Nutr. Soc. — 2010. — Vol. 69, № 3. — P. 373—380.
18. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation / M. Viladomiu, R. Hontecillas, L. Yuan // J. Nutr. Biochem. — 2013. — Vol. 24, № 6. — P. 929—939.
19. Sokol H. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host / H. Sokol, P. Seksik // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26, № 4. — P. 327—331.
20. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease / E. Gizard, A.C. Ford, J.P. Bronowicki, L.Peyrin-Biroulet // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 11, № 2. — P. 34—39.

**Эффективность алиментарно-медикаментозной коррекции лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей раннего возраста**

**Р.В. Марушко, О.Г. Шадрин, К.Р. Марушко**

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

**Актуальным** является повышение эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей раннего возраста на принципах безопасности терапевтических мероприятий и воздействия на основные патогенетические механизмы, которые участвуют в формировании патологии толстого кишечника.

**Цель** — оценить эффективность алиментарно-медикаментозной коррекции лечения хронического неспецифического неязвенного колита у детей раннего возраста с использованием продуктов функционального питания (про-, пребиотиков, омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина), гепатопротекторов и лечебного питания.

**Пациенты и методы.** Обследовано 114 детей раннего возраста (от 9 мес. до 3 лет жизни) с хроническим неспецифическим неязвенным колитом. Изучена эффективность алиментарно-медикаментозной коррекции (про-, пребиотиков, омега-3 долгоцепных полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина, гепатопротекторов и лечебного питания) в лечении хронического неспецифического неязвенного колита на основании данных общеклинических и лабораторных методов исследований, в том числе бактериологических и иммунологических (TNF $\alpha$  в сыворотке крови, SIgA в копрофильтратах). Использован индекс активности хронического неспецифического неязвенного колита и индекс эндоскопических изменений слизистой кишечника в динамике лечения у детей раннего возраста.

**Результаты.** Показано, что использование таких продуктов функционального питания, как мультипробиотики, пребиотики, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и провитамины цитознергетического действия, в комплексной терапии хронических колитов у детей раннего возраста способствует значительно улучшению результатов лечения, более быстрым темпам устранения основных проявлений и увеличению количества отличных результатов лечения до 80,4% против 55,2%.

**Выводы.** Результаты исследования позволяют рекомендовать использование алиментарно-медикаментозной коррекции с применением продуктов функционального питания (про-, пребиотиков, омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина), гепатопротекторов и лечебного питания в лечении хронического неспецифического неязвенного колита у детей раннего возраста на всех этапах оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, хронический неспецифический неязвенный колит, продукты функционального питания.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):87-94;doi10.15574/PP.2015.61.87

**Effectiveness of improved treatment of inflammatory bowel diseases in infants**

**R.V. Marushko, O.G. Shadrin, K.R. Marushko**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine» Kyiv, Ukraine

**Actually** is required to improve the treatment of chronic inflammatory bowel disease in infants on the principles of safety of therapeutic interventions and the impact on the basic pathogenetic mechanisms involved in the formation of the pathology of the bowel.

**Purpose** — to evaluate the effectiveness of improved treatment of chronic non-specific non-ulcerated colitis in infants using functional foods (pro-, prebiotics, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, L-carnitine), hepatoprotectors and alternative formulas.

**Patients and methods.** A total of 114 infants (from 9 months up to 3 years of life) with chronic non-specific non-ulcerated colitis were studied. Researched the effectiveness of improved treatment using pro-, prebiotics, omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids, L-carnitine, hepatoprotectors and semi-elemental formula of chronic non-specific non-ulcerated colitis on the basis of clinical and laboratory research methods, including bacteriological and immunological (TNF- $\alpha$ , ITF in serum, SIgA in coprofiltrates). Were used chronic non-specific non-ulcerated colitis activity index and the index of endoscopic changes of the intestinal mucosa during the treatment in infants.

**Results.** It is shown that the use of functional foods as multiprobitics, prebiotics, omega-3 polyunsaturated fatty acids and enhancing cellular energy provitamins as well as hepatoprotectors and alternative formulas in the treatment of chronic colitis in infants contributes to a significant improvement in the results of chronic non-specific non-ulcerated colitis treatment, more rapidly elimination of main symptoms and increase the number of positive results of treatment in infants with chronic non-specific non-ulcerated colitis (80.4% versus 55.2%).

**Conclusions.** Results of the study allow us to recommend the use of elaborated improved treatment in infants with chronic non-specific non-ulcerated colitis on different levels of child healthcare.

**Key words:** infants, chronic non-specific non-ulcerated colitis, functional food.

---

**Сведения об авторах:**

**Марушко Ростислав Владимирович** — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Шадрин Олег Геннадиевич** — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

**Марушко Катерина Ростиславовна** — отделение проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 2.03.2015 г.



УДК 616-007.43-089-053.1+616.24-007.21+616.342/-053.32

**О.К. Слепов, В.П. Сорока, О.П. Пономаренко, О.П. Гладишко,  
М.Ю. Мигур, С.І. Курінний, Є.Є. Табачнікова**

## **Успішна етапна хірургічна корекція природженої правобічної діафрагмальної грижі, ускладненої баротравмою гіпоплазованих легень, і обструкції дванадцятипалої кишки в недоношеній новонародженій дитині**

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):95-100;doi10.15574/PP.2015.61.95

Наведено клінічний випадок успішного етапного хірургічного лікування природженої правобічної діафрагмальної грижі й обструкції дванадцятипалої кишки в недоношеній новонародженій дитині. Передопераційний період ускладнений баротравмою на тлі вираженої гіпоплазії обох легень і легеневої гіпертензії з відновленням фетального типу кровообігу й шунтуванням крові справа наліво через відкриту артеріальну протоку. Наслідки баротравми ліквідовані дренажуванням плевральної порожнини. Стан пацієнта стабілізований протягом 22 діб (високочастотна осциляторна вентиляція легень, інфузія симпатоміметиків, соди тощо). Хірургічна корекція правобічної діафрагмальної грижі виконана на 23-тю добу. Дуоденальна непрохідність виявлена в післяопераційному періоді. Хірургічна корекція обструкції дванадцятипалої кишки проведена на 45-ту добу життя.

**Ключові слова:** природжена правобічна діафрагмальна грижа, гіпоплазія легень, баротравма, обструкція дванадцятипалої кишки, недоношена новонароджена дитина.

### **Вступ**

Лікувальна тактика природженої діафрагмальної грижі (ПДГ) досі залишається надзвичайно складним завданням для дитячих хірургів і неонатологів в усьому світі. Незважаючи на досягнення в пренатальній діагностиці, оперативному лікуванні й інтенсивній терапії, летальність у новонароджених із ПДГ залишається високою.

На смертність при ПДГ головним чином впливають такі фактори, як гіпоплазія легень і легенева гіпертензія [5]. За останні 25 років науково-технічний прогрес зробив значний вплив для підтримки функції легень. Екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕСМО), високочастотна осциляторна вентиляція, контрольована гіперкапнія та інші зменшили летальність при ПДГ [8]. Опубліковані дані свідчать, що рівень виживання пацієнтів коливається від 15% до 60% [4].

Частота виникнення ПДГ коливається від 1 на 2500–3500 новонароджених. Переважно трапляються лівобічні ПДГ, зі співвідношенням 6:1 — щодо правобічних. Також описано випадки двобічних гриж, але вони несумісні з життям. У 90% дефект знаходиться в задньолатеральній ділянці діафрагми (грижа Богдалека), а 9% — передьомедіальній (грижа Моргані). В інших випадках трапляються відносно рідкісні форми повної відсутності діафрагми й грижа стравохідного отвору діафрагми [6].

Ізольовані ПДГ наявні приблизно в половині випадків. Асоційовані ПДГ найчастіше поєднані з вадами серцево-судинної (27,5%), уrogenітальної (17,7%), опорно-рухової (15,7%) і центральної нервової (9,8%) систем. Такі патологічні стани, як гіпоплазія легень, мальротация кишечника й відкрита артеріальна протока вважають типовими наслідками ПДГ. Понад 60% новонароджених, що помирають у ранньому неонатальному періоді, мають ПДГ у поєднанні з іншими вадами розвитку [4, 7]. Слід зазначити, що Wilson et al. (1997), провівши ретроспективний аналіз 196 випадків ПДГ, за даними аутопсії, виявили, що безпосередньою причиною смертей у більшості випадків є тяжкі супутні вади й баротравми. Остання, у свою чергу, може бути причиною 25% смертей [2]. Правобічна ПДГ та наявність у грижовому вмісті печінки

є високими факторами ризику для прогнозу ПДГ. Смертність при таких ПДГ становить понад 80% [1].

Мальротация кишечника, яка виникає внаслідок ПДГ, клінічно може проявлятися заворотом серединної кишки або дуоденальною обструкцією [4]. При лівобічних ПДГ особливості мальротации кишечника описано детально. При правобічних ПДГ особливості мальротации кишечника не досліджені, особливо мальротации й обструкції дванадцятипалої кишки. Це, на нашу думку, пояснюється, з одного боку, рідкістю правобічних ПДГ, а з іншого — надзвичайно великою смертністю при них. За нашими даними, при правобічній ПДГ причиною обструкції дванадцятипалої кишки є її мальротация. Причиною цього є таке: ротована, майже на 180 градусів, і високо розташована в плевральній порожнині печінка призводить до натягнення і перегину гепатодуоденальної зв'язки. Це, своєю чергою, призводить до порушення ротації дванадцятипалої кишки, її підтягування догори і деформації у вигляді «двостволки» в ділянці гепатодуоденальної зв'язки. Деформації сприяють також ембріональні злуки, які утворюються при цьому. Вищенаведені зміни також спричинюють часткову обструкцію загального жовчного протоку, про що свідчить збільшений у розмірах напружений жовчний міхур, вісь якого спрямована до верхівки плевральної порожнини, гіпербілірубінемія, за рахунок прямої фракції, та жовтяниця. Поєднання правобічної ПДГ із дуоденальною обструкцією, ускладненою баротравмою первинно гіпоплазованих легень, є критичним для новонароджених дітей, особливо недоношених. Тактика ведення таких тяжких хворих є доволі складною і досі цілком не вирішеною проблемою.

**Клінічний випадок** успішної хірургічної корекції правобічної ПДГ, ускладненої баротравмою гіпоплазованих легень, і дуоденальної обструкції у недоношеній новонародженій дитині.

Новонароджена дівчинка Я. народилась в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Природжена вада розвитку — діафрагмальна грижа — діагностована пренатально за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) плода в терміні 30 тижнів гестації. Виявлено ознаки правобіч-

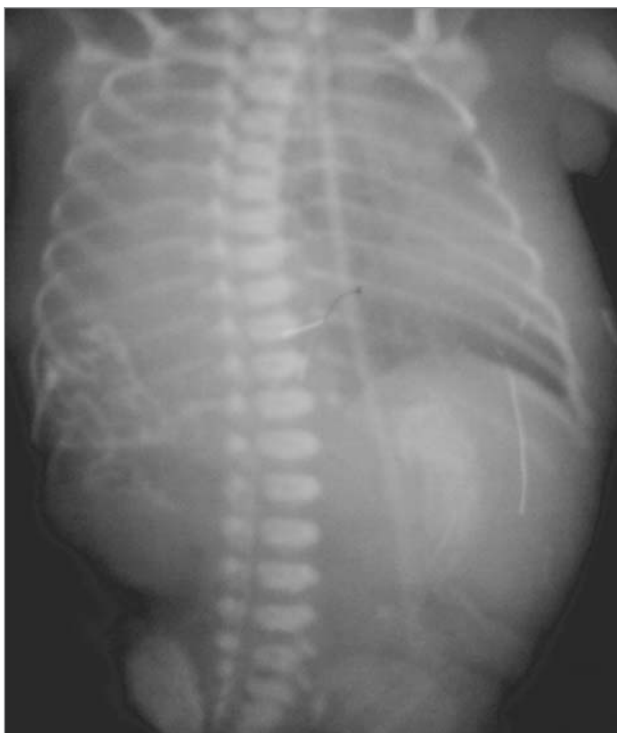
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ної ПДГ: у правому геміторахсі наявність печінки, розмірами 36x34 мм, з жовчним міхуром нормальних розмірів, зміщення та ротацію серця ліворуч, відсутність правої легень на рівні 4-камерного зрізу серця. Ліва легень гіпоплазована, розмірами 44x30 мм, легенево-краніальний індекс – 5,34, легенево-торакальний індекс – 0,298. Крім того, виявлено гастромегалію (розміри шлунка – 42x18 мм), збільшений об'єм навколоплідних вод, аплазію артерії пуповини. Виконано кордоцентез для виявлення каріотипу, який виявився 46 XX. У зв'язку з ПДГ вагітну направлено до акушерських клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» для проведення родорозршення.

Дитина (дівчинка) народжена в присутності дитячого хірурга та реаніматолога природнім шляхом, від II вагітності, пологи II, у терміні 32 тижнів гестації, у стані асфіксії тяжкого ступеня, з масою тіла 2100 г, оцінкою за шкалою Апгар 3–5 балів. Після народження дитина не закричала, а після перетинання пуповини з'явився тотальний ціаноз, у зв'язку з чим проведено інтубацію трахеї і переведено її на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). В умовах транспортного кювезу новонароджену транспортовано до відділення реанімації дитячих клінік.

Стан дитини при госпіталії був украй важким, обумовленим ПДГ, тяжкою гіпоплазією легень і баротравмою первинно гіпоплазованих легень, після пологів природнім шляхом. Дихання проводилось з обох сторін, проте було різко ослабленим справа. У зв'язку з дихальною недостатністю (ДН) III ст. дитина знаходилась на ШВЛ з FiO<sub>2</sub> 60%, показники предуктальної та постдуктальної сатурації кисню знаходились на рівні 96% та 84% відповідно, що свідчило про наявність 100% легеневої гіпертензії і шунтування крові справа наліво через відновлені фетальні комунікації (відкриту артеріальну протоку та овальне вікно). Через інтубаційну трубку із трахеобронхіального дерева проведено санування слизу з домішками

крові. За даними дослідження газів крові в дитини виявлено декомпенсований респіраторний ацидоз. Проведено інфузійну терапію із застосуванням симпатоміметиків (добутамін, дофамін), нітрогліцерину, з постійним моніторингом гемодинаміки. Враховуючи наявність баротравми легень, легеневої гіпертензії, нестабільність респіраторного та гемодинамічного статусу, передопераційну стабілізацію дитини продовжено і переведено на високочастотну асциляторну ШВЛ. За даними оглядової рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) та органів черевної порожнини (ОГП) виявлено відсутність правого куполу діафрагми зі зміщенням печінки та петель кишечника в праву плевральну порожнину, гіпоплазію легень (D>S) (рис. 1). Під час рентгеноконтрастного дослідження встановлено, що контрастований шлунок знаходився в черевній



**Рис. 1.** Оглядова рентгенографія органів грудної клітки та черевної порожнини в прямій проекції



**Рис. 2.** Рентгенографія з контрастуванням шлунка



**Рис. 3.** Рентгенографія органів грудної клітки: напружений правобічний пневмоторакс

порожнині під лівим куполом діафрагми (рис. 2). Під час нейросонографії виявлено субепіндимальний крововилив діаметром 4 мм в області каудоталімічної вирізки зліва, УЗ-ознаки набрякості паренхіми головного мозку. Завдяки ехокардіографії діагностовано збільшення правих відділів серця, функціонуючі фетальні комунікації, ознаки вираженої гіпертензії легеневої артерії. Під час УЗД ОЧП та заочеревинного простору печінка в черевній порожнині не виявлялася, підшлункова залоза не візуалізувалася, селезінка та нирки були розміщені типово, установлено розширення лоханки правої нирки до 6 мм.

На 5-ту добу життя, на тлі спокою, виник епізод різкого падіння пре- та постдуктальної сатурації кисню до 60%, виникла масивна легенева кровотеча. За даними рентгенографії ОГК діагностовано правобічний напружений пневмоторакс (рис. 3).

Враховуючи дані рентгенографії ОГК, з метою декомпресії і для уникнення травмування гризового вмісту плевральної порожнини проведено пункцію правої плевральної порожнини в II міжребер'ї по правій парастернальній лінії. Отримано велику кількість повітря, проте розрідження в плевральній порожнині не досягнуто. Установлено дренаж по Бюлау. Під час контрольної рентгенографії ОГК установлено наявність легеневого малюнка зліва, візуалізувався лівий купол діафрагми, права половина грудної клітки гомогенно затемнена (рис. 4).

У зв'язку з тяжкою легеневою кровотечею проведено трансфузії препаратів крові (відмитих еритроцитів та свіжозамороженої плазми), інфузійну та посиндромну терапію, санацію трахеобронхіального дерева, респіраторну підтримку в режимі високочастотної асциляторної штучної вентиляції легень (ШВЛ). Аускультативно дихання над правою легеню не вислуховувалося, над лівою — дихання проводилось. Зі шлунка виділявся стаз із домішками крові; живіт залишався запалим, перистальтика не вислуховувалася, по бічних поверхнях живота були виражені статичні набряки. Через 5 діб після встановлення плевральний дренаж було видалено. Продовжено високочастотну ШВЛ. Враховуючи ускладнений перебіг захворювання, нестабільність стану пацієнта, продовжено передопераційну стабілізацію. Розпочато поступове вигодовування дитини харчовою сумішшю. Харчовий об'єм дитина не засвоювала, спостерігався стаз до 70 мл/д (при добовому харчовому об'ємі — 92 мл). На 20-ту добу життя стан дитини стабілізовано. Відмічалась стабільна гемодинаміка без застосування симпатоміметиків, не було різниці в пре- та постдуктальній сатурації кисню. Враховуючи стабільність респіраторного статусу, дитину переведено на традиційну ШВЛ. На 23-тю добу життя проведено операцію: торакотомію, низведення гризового вмісту в черевну порожнину, висічення гризового мішка, ушивання дефекту діафрагми.

**Особливості операції.** Правобічна бокова торакотомія в VII міжребер'ї. Гризовий вміст вкритий прозорим гризовим мішком, утвореним дублікатурою очеревини та плеври. Дефект діафрагми виявлено в передньолатеральному відділі 6,0×3,0 см з наявністю м'язових валиків по периметру дефекту. Гризовий мішок видалено, низведено ОЧП, вісцерабдомінальної диспропорції не було. Візуально встановлено виражену гіпоплазію правої легені. Дефект діафрагми ушито нерозсмоктуючими вузловими П-подібними швами, шовк 2/0, № 8. Установлено плевральний дренаж в VI міжребер'ї.

Після операції проведено рентгенологічний контроль (рис. 5).

Післяопераційний період протікав важко. Дитина знаходилась на ШВЛ, самостійне дихання було унеможли-

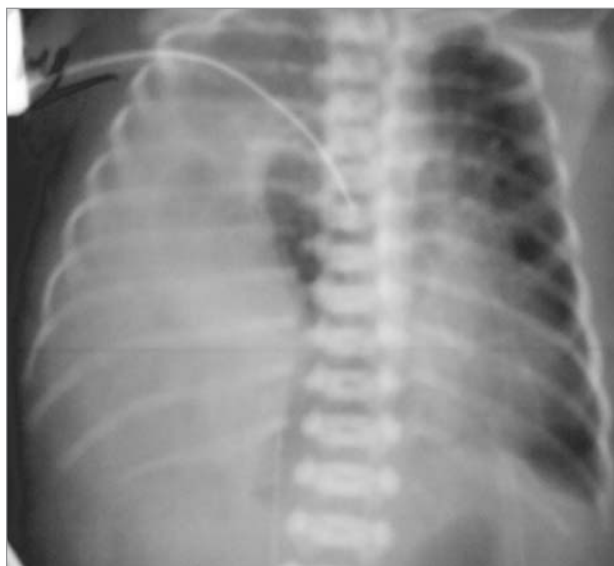


Рис. 4. Рентгенограія органів грудної клітки після встановлення плеврального дренажу



Рис. 5. Рентгенограія органів грудної клітки після оперативного лікування

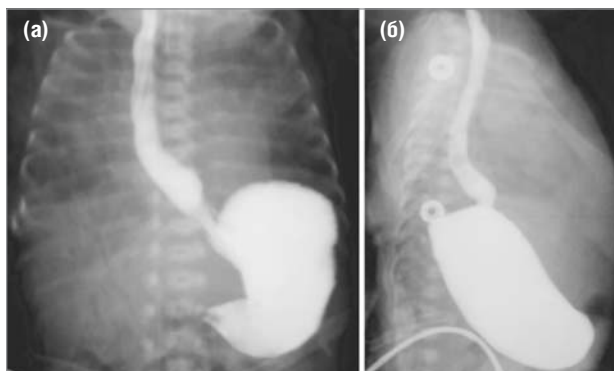


Рис. 6. Езофагографія в прямій (а) та бічній (б) проекціях



**Рис. 7.** Пасаж контрасту по шлунково-кишковому тракту

лене через явища гіпоплазії легень. Дренаж видалено на 3-тю добу після операції. Спостерігались ознаки високої часткової непрохідності кишечника, порушення евакуації зі шлунка. Під час спроб ентерального харчування через назогастральний зонд, увесь харчовий об'єм повертався через зонд у незміненому вигляді або у вигляді звурдженого молока, спостерігались пінисті виділення з ротової порожнини.

На 36-ту добу життя проведено езофагографію (рис. 6) і пасаж по шлунково-кишковому тракту (ШКТ) (рис. 7).



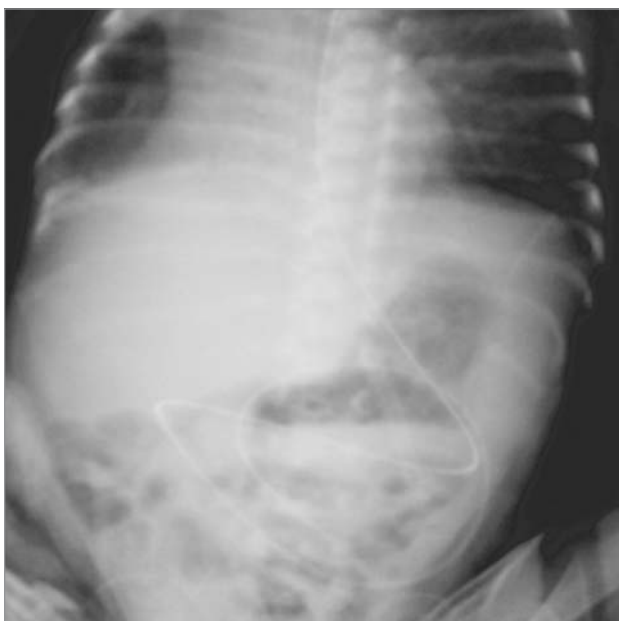
**Рис. 8.** Рентгенографія органів черевної порожнини після встановлення кишкового зонда

Виключено наявність трахеостравохідної норичі та патологію кардії. Евакуація зі шлунка настала через 1 год. 30 хв, половина контрастної речовини потрапила в тонкий кишечник та контрастувала його. Під час УЗД патології пілоруса не встановлено, товщина його м'язового шару становила 1,9 мм.

Для проведення ентерального харчування в дванадцятипалу кишку ендоскопічно встановлено зонд (рис. 8) та розпочато зондове ентеральне харчування. Харчовий об'єм, що вводився через кишковий зонд, дитина засвоювала частково, відмічався стаз із шлунка, випорожнення відходили в незначній кількості після очисних клізм. Дитина консультована неврологом, встановлено пре-перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, синдром ліквородинамічних порушень.

На основі клініко-рентгенологічних, ендоскопічних і даних УЗД встановлено діагноз високої (дуоденальної) часткової непрохідності кишечника. Проведено оперативне лікування на 45-ту добу життя: релапаротомію, розділення злук, мобілізацію з декомпресією дванадцятипалої кишки за Мікуличем, ушивання перфоративного отвору.

**Особливості операції.** Доступ по старому рубцю. У ділянці раніше сформованої вентральної грижі петлі тонкого кишечника відділені від підшкірного жирового шару та по периметру «апоневротичного кільця». Петлі тонкого кишечника спаяні рихлими зрощеннями між собою та товстою кишкою. У ділянці вертикальної та горизонтальної гілок дванадцятипалої кишки наявна «двостволка», яка викликала obturацію її просвіту. У цій ділянці також виявлено ембріональні злуки, які викликали зовнішню обструкцію кишки. В області переходу дванадцятипалої кишки в голодну (біля кореня брижі), при розділенні зрощень, виявлено перфораційний отвір 3x4 мм із вивернутою назовні слизовою оболонкою та фібрином, як наслідок ендоскопічного зондування. Дистальна частина тонкої кишки набрякла, стінки потовщені. Весь кишечник мав загальну брижу. Проведено мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером. Ембріональні злуки та двостволки гостро та тупо розділено. Досягнуто повної прохідності. За місце перфорації прове-



**Рис. 9.** Оглядова рентгенографія на 20-ту добу після другої операції. Ателектаз верхньої частки правої легені

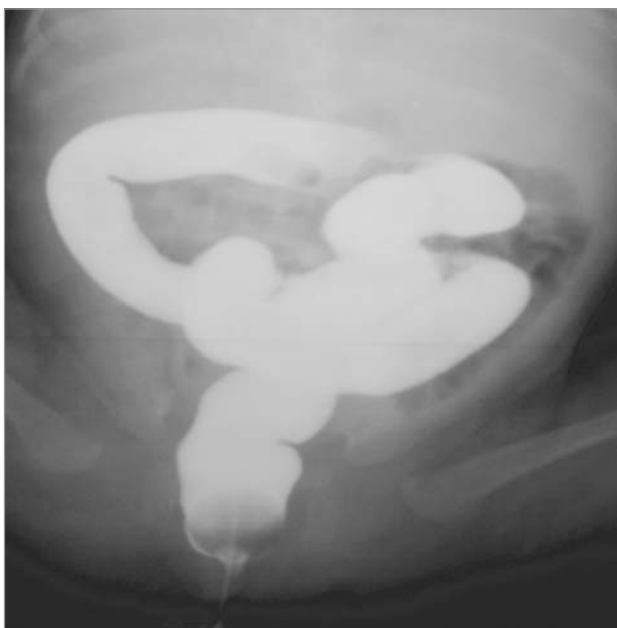


Рис. 10. Иригография (30-та доба після другої операції)

дено зонд для раннього харчування та декомпресії. Перфоративний отвір ушито.

Після операції дитину екстубовано на 2-гу добу, дихала самостійно, але з постійною дотацією зволоженого кисню через маску, через ознаки ДН, санувалась велика кількість в'язкого слизового мокротиння.

На контрольній оглядовій рентгенографії (рис. 9) діагностовано ателектаз верхньої частки правої легені, з при-

воду чого дворазово проводились санаційні бронхоскопії, які мали позитивний терапевтичний ефект.

На 2-гу добу після операції розпочато ентеральне харчування через кишковий зонд, тоді ж відмічено появу самостійної дефекації. На 10-ту добу після операції ентеральний зонд і продовжено вигодовування дитини через назогастральний зонд, а згодом, з 25-ї доби після операції, дитина поступово переведена на самостійне харчування через рот.

На 28-му добу після другої операції (на 73-тій добу життя) дитину переведено з відділення реабілітації та інтенсивної терапії до хірургічного відділення. Відмічались затримки дефекації до 1 разу на добу, у зв'язку з чим проведено іригографію (рис. 10). Виявлено, що просвіт товстої кишки не збільшений, сліпа кишка розміщена медіально, після випорожнення контрастна речовина в кишечнику не затримувалась. Після корекції дієти матері та дитини частота випорожнень нормалізувалась.

При виписці зі стаціонару дихання проводилось над усією поверхнею обох легень, але дещо ослаблене справа. Дитина поступово прибавляла в масі тіла, годувалась по 55–60 мл харчової суміші, її об'єм засвоювала повністю, спостерігалась регулярна самостійна дефекація. Ознак дихальної недостатності не було, пасаж по ШКТ повністю відновлено. Ефект від проведених операцій добрий.

## Висновки

Враховуючи те, що правобічна ПДГ виникає досить рідко і пов'язана з високим рівнем смертності, представлений випадок успішного лікування такої вади, ускладненої баротравмою гіпоплазованих легень, і ОДК у недоношеної дитини має науково-практичну цінність для багатьох спеціалістів: акушер-гінекологів, неонатологів, реаніматологів, дитячих хірургів та інших.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Congenital Diaphragmatic Hernia: Short-term outcome / S. Cohen-Katan, N. Newman-Heiman, O. Staretz-Chacham [et al.] // IMAJ. — 2009. — Vol. 11. — P. 219—224.
2. Congenital diaphragmatic hernia — a tale of two cities: the Boston experience / J.M. Wilson, D.P. Lund, C.W. Lillehei [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. — 1997. — Vol. 32, № 3. — P. 401—405.
3. Fisher J.E. Mastery of Surgery / J.E. Fisher, K.I. Bland // Lippincott Williams & Wilkins. — 2007. — Vol. 1, 5th Ed. — P. 912—915.
4. Holcomb G.W. Ashcraft's Pediatric Surgery. 6th edition / G.W. Holcomb, P.J. Murphy, D.J. Ostlie // Elsevier Health. — 2014. — P. 315—340.
5. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants / V.A. Moyer, F.R. Moya, D. Tibboel [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2000. — Vol. 3, No. CD001695.
6. Paediatric surgery. A comprehensive text for Africa / E.A. Ameh, S.W. Bickler, K. Lakhoo [et al.] // Global Help. — 2011. — P. 291—298.
7. Pober B.R. Congenital Diaphragmatic Hernia Overview / B.R. Pober, M.K. Russell, K.G. Ackerman // GeneReviews. — 2010. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359>. — Title from screen.
8. Postnatal management of congenital diaphragmatic hernia / D.J. Bohn, R. Pearl, M.S. Irish [et al.] // Clinical Perinatology. — 1996. — Vol. 23, № 4. — P. 843—872.

### Успешная этапная хирургическая коррекция врожденной правосторонней диафрагмальной грыжи, осложненной баротравмой гипоплазированных легких, и обструкции двенадцатиперстной кишки у недоношенного новорожденного ребенка

А.К. Слепов, В.П. Сорока, А.П. Пономаренко, О.П. Гладышко, М.Ю. Мигур, С.И. Куринной, Е.Е. Табачникова

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

Представлен клинический случай успешного этапного хирургического лечения врожденной правосторонней диафрагмальной грыжи и обструкции двенадцатиперстной кишки у недоношенного новорожденного ребенка. Предоперационный период был осложнен баротравмой на фоне выраженной гипоплазии обеих легких и легочной гипертензии с восстановленным фетальным типом кровообращения и шунтированием крови справа налево через открытый артериальный проток. Последствия баротравмы ликвидированы дренированием плевральной полости. Состояние пациента стабилизировано в течение 22 суток (высокочастотная осцилляторная вентиляция легких, инфузия симпатомиметиков, соды и т.д.). Хирургическая коррекция правосторонней врожденной диафрагмальной грыжи выполнена на 23-и сутки. Дуоденальная непроходимость выявлена в послеоперационном периоде. Хирургическая коррекция обструкции двенадцатиперстной кишки проведена на 45-е сутки жизни.

**Ключевые слова:** врожденная правосторонняя диафрагмальная грыжа, гипоплазия легких, баротравма, обструкция двенадцатиперстной кишки, недоношенный новорожденный ребенок.

PERINATOLOGIYA | PEDIATRIYA.2015.1(61):95-100;doi10.15574/PP.2015.61.95

**Successful staged surgical repair of the right congenital diaphragmatic hernia complicated by barotrauma of hypoplastic lungs and duodenal obstruction in premature neonate**

**O.K. Slepov, V.P. Soroka, O.P. Ponomarenko, O.P. Gladysenko, M.Y. Migur, S.I. Kurinnyi, E.E. Tabachnikova**

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Clinical case of successful surgical treatment of the right congenital diaphragmatic hernia and duodenal obstruction in premature neonate. Pre-op period was complicated by barotrauma of severely hypoplastic lungs and pulmonary hypertension, with restored fetal circulation and right-to-left shunting through patient ductus arteriosus. The consequences of barotrauma were repaired by chest drainage. Patient was stabilized by 22nd day of life (high-frequency oscillatory ventilation, infusion of sympathomimetics, bicarbonates, etc.). Surgical repair of the right congenital diaphragmatic hernia was performed on the 23rd day of life. Duodenal obstruction was diagnosed in the post-op period, and was surgically corrected on the 45th day of life.

**Key words:** right congenital diaphragmatic hernia, lung hypoplasia, barotrauma, duodenal obstruction, premature neonate.

**Сведения об авторах:**

**Слепов Алексей Константинович** — д.мед.н., проф., зав. отделения хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483 92 39.

**Сорока Василий Петрович** — к.мед.н., вед. науч. сотр. отделения хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-28.

**Пономаренко Алексей Петрович** — мл. науч. сотр. отделения хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-28; e-mail: eney@bigmir.net.

**Гладышко О.П.** — отделение хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

**Мигур Михаил Юрьевич** — врач-хирург детский ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-28; migur\_jrag@i.ua.

**Куринный С.И.** — отделение хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

**Табачникова Е.Е.** — отделение хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.

**НОВОСТИ**

**Ученым удалось превратить раковые клетки в иммунные**

Во время экспериментов по продлению жизни культуре раковых клеток в лаборатории, ученые из Стэнфорда (Stanford) непреднамеренно перепрограммировали лейкозные клетки в макрофаги, которые могут помочь уничтожить другие опухолевые клетки в организме.

Исследователи изучали один из типов острого лимфобластного лейкоза — В-клеточный. Это крайне агрессивный рак с плохим прогнозом, когда незрелые В-клетки теряют способность дифференцироваться в зрелые.

Ученые пытались найти способ продлить жизнь выделенных из организма онкопациента клеток, чтобы на них можно было провести больше опытов. Для этого они воздействовали на них различными факторами в случайном порядке.

Неожиданно после применения одного из факторов транскрипции клетки изменили свои морфологические признаки, став макрофагами. Дальнейший анализ показал, что экспрессия генов и выполняемые функции тоже стали макрофагальными: например, клетки приобрели способность захватывать бактерии. Более того, когда преобразованные клетки ввели мышам, они не образовали опухоль.

Ученые считают, что такая культура может помочь в борьбе с раковыми клетками, из которых их получили. Следующим этапом исследований будет разработка клинически действующей методики по лечению рака.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616-006.441:616.15

І.П. Цимбалюк—Волошин

## Екстранодулярна негоджкінська лімфома в практиці дитячого гематолога

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Комунальний заклад Львівської обласної ради

«Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):101-103;doi10.15574/PP.2015.61.101

Представлено рідкісний випадок онкогематологічної патології в дитячому віці — поєданого екстранодулярного ураження нирок і центральної нервової системи негоджкінською лімфомою з повним одужанням дитини після раннього рецидиву хвороби.

**Ключові слова:** екстранодулярна негоджкінська лімфома, діти.

### Вступ

Негоджкінські лімфоми (НГЛ) — це лімфопролиферативні захворювання, які виникають унаслідок клональної трансформації В- чи Т-клітин на певних етапах їх диференціації та характеризуються розмаїттям морфологічної структури, імуногістохімічних особливостей, відповіді на лікування, перебігу захворювання та різним прогнозом. Ця нозологія вирізняється строкатістю клінічних проявів, що залежить від локалізації та розповсюдженості пухлинного процесу. Зазвичай первинно уражуються лімфатичні вузли та органи з лімфоїдною тканиною: селезінка, мигдалики, кістковий мозок. Проте поза лімфатичними вузлами НГЛ можуть первинно уражати органи, в яких зазвичай немає лімфоїдної тканини. Ці випадки об'єднують у групу екстранодулярних лімфом, які, за даними різних авторів, становлять від 20 до 34% усіх НГЛ [1, 6, 7]. Найчастіше з позавузлових структур НГЛ локалізується в шлунку, тонкому кишечнику, шкірі, центральній нервовій системі (ЦНС), рідше — у кістках, легенях, молочній залозі, щитоподібній залозі, м'яких тканинах, геніталіях, орбіті, слинних залозах, додаткових пазухах носа, ще рідше — у плеврі, надниркових залозах, печінці, нирці, серці [1, 11]. За даними Піддубної та співавторів, у 15% хворих спостерігається ураження двох та більше позавузлових органів одночасно [3].

Екстранодулярна НГЛ може належати до різних гістологічних типів, мати різні молекулярні аномалії, проте більшість випадків має В-клітинне походження, тоді як частка Т-клітинних є незначною та становить 4–5% [3, 7, 9, 12].

Діагностика НГЛ обов'язково має включати гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлини, оскільки імуногістотип є визначальним для вибору програми хіміотерапії, максимально ефективною для цього підваріанту захворювання [1]. НГЛ дитячого віку характеризується високоагресивним перебігом зі швидкою генералізацією процесу, частим ураженням кісткового мозку та ЦНС [1]. Тому особливо ретельно слід проводити стадіювання лімфоми з метою виявлення усіх вогнищ ураження, а в подальшому — для моніторингу повноти ремісії, із обов'язковим залученням методів візуалізації, як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія [1, 8].

За літературними даними, чинник екстранодулярного ураження не погіршує прогноз при НГЛ [1, 6, 9]. Серед несприятливих прогностичних факторів при екстранодулярній НГЛ виділяють: підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), велику пухлинну масу, наявність симптомів інтоксикації, дві та більше екстранодулярних зон ураження [6]; до прогностично сприятливих відносять ранні стадії захворювання, локалізацію екстранодулярного ураження

в шлунку чи кістці, відсутність симптомів інтоксикації та нормальний рівень ЛДГ [6].

Таким чином, рання адекватна діагностика та стадіювання НГЛ та своєчасно призначена програмна хіміотерапія (ХТ), зокрема протокольне лікування НГЛ німецької групи ВFM, дають змогу досягти повного одужання 75 % дітей [1].

Хоча НГЛ є третьою за частотою пухлиною в дитячому віці після лейкемій та пухлин ЦНС [3], вона є доволі рідкісною, як і її первинна екстранодулярна локалізація. Враховуючи рідкість патології, представлено випадок поєданого ураження нирок та ЦНС у дівчинки-підлітка з екстранодулярною НГЛ.

### Клінічний випадок

Тринадцятирічна дівчинка госпіталізована до педіатричного стаціонару КЗЛОР ЗУСДМЦ зі скаргами на біль голови та поперекового відділу спини, періодичну фебрильну гарячку. З анамнезу відомо, що дитина хворіла впродовж останнього місяця, що передувало госпіталізації, коли з'явилися вищезазначені скарги. До лікаря не зверталась, жодного лікування не отримувала. При госпіталізації стан хворої оцінений як середньотяжкий. Дівчинка звичайної тілобудови, задовільної відживи (маса тіла — 57 кг, зріст — 173 см). Шкірні покриви чисті, периферійні лімфовузли не збільшені. Гемодинаміка та дихання задовільні. Пульс — 84 уд./хв., артеріальний тиск — 140/90 мм рт. ст. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького слабопозитивний зліва. Діурез збережений, проявів дизурії та периферійних набряків не було. Менінгеальні знаки відсутні.

У гемограмі при госпіталізації: еритроцити (Ер) — 4,11 Т/л, гемоглобін (Гбн) — 125 г/л, лейкоцити (Л) — 6,8 Г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли (е) — 5%, паличкоядерні нейтрофіли (п) — 1%, сегментоядерні нейтрофіли (с) — 44%, лімфоцити (л) — 35%, моноцити (мон) — 15%, тромбоцити (Тр) — 485,0 Г/л, ШОЕ — 25 мм/год.; біохімічні показники: заг. білірубін — 7,7 мкмоль/л, АЛТ — 18,2 МО/л, АСТ — 23,0 МО/л, креатинін — 174,7 мкмоль/л, сечовина — 10,0 ммоль/л, загальний білок — 86,9 г/л, холестерин — 5,55 ммоль/л, сечова кислота — 318,0 мкмоль/л, фосфор — 1,9 мкмоль/л, К — 3,8 ммоль/л. ЦіК — 153 од (норма до 108 од.). У протейнограмі незначне підвищення фракцій  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$  глобулінів. Загальний аналіз сечі в нормі, за винятком виявлених слідів білка та гіпостенурії (питома вага 1010). Аналіз сечі по Нечипоренку в нормі. В аналізі сечі по Зимницькому спостерігалась лише гіпоізостенурія з коливанням питомої ваги 1005–1009.

Сонографічно спостерігалися значно збільшені обидві нирки розмірами 148 мм на 72 мм за рахунок акустично

потовщеної з підвищеною ехогенністю неоднорідної паренхіми, в якій візуалізувались множинні субкапсулярні гіпоехогенні зони розмірами 10–15 мм, кортико-модулярна диференціація нирок різко порушена, порожниста система стиснута, капсула нирок ущільнена. Ці зміни можна розцінити як ознаки нефриту.

ЕКГ — у нормі. РеоЕГ: ознаки внутрішньочерепної гіпертензії.

Проведено диференційну діагностику між пієлонефритом (сеча при бактеріологічному дослідженні стерильна), вовчаковим ураженням нирок (фактор системного вовчака не виявлений). Не знайдено жодного вогнища інфекції. Проте в дитини періодично спостерігався фебрилітет, летючі артралгії в колінних та гомілково-стопних суглобах. Параклінічно в динаміці при практично нормальній урограмі та збереженому діурезі наростала азотемія (креатинін — 214,7 мкмоль/л), зниження клубочкової фільтрації — до 53,3 мл/хв та каналцевої реабсорбції — до 97,6%, утримувалася гіперфосфатемія, наростала диспротеїнемія (ШОЕ — 44 мм/год,  $\alpha_2$  глобуліни — 17%), проте в нормувалися ЦІК (76 од.), комплемент С3 та С4 в нормі.

Антибактеріальна терапія амоксициліном і кларитроміцином була неефективною.

Через два тижні від початку госпіталізації з метою диференційної діагностики з гломерулонефритом виконано тонкогількову біопсію нирки. Гістологічне та гістохімічне дослідження біоптату проведено в Університетській Клініці Патології в місті Левен (Бельгія). Висновок: негоджкінська лімфобластна лімфома з прекурсорів В-клітин з імунотипом CD45+, CD10+, CD19+, CD3, CD4-, CD5-, CD20-, CD99-, TdT- або гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) з прекурсорів В-клітин.

Після отримання результатів гістологічного дослідження біоптату нирки дитину переведено до відділення гематології, де проведено дообстеження з метою підтвердження діагнозу та виявлення усіх можливих регіонів ураження лімфомним процесом. Виконано кістковомозкову пункцію, мієлограма відповідала віковій нормі, що заперечило діагноз ГЛЛ.

КТ грудної клітки та голови — без особливостей.

У лікворі: білок — 0,132 г/л, реакція Панді — слабопозитивна, цитоз — 5 клітин у мм<sup>3</sup>, морфологія клітин відповідала лімфобластам типу L1.

Таким чином, у дівчинки діагностовано екстранодулярну негоджкінську лімфобластну лімфому з прекурсорів В-клітин, IV стадія з ураженням нирок і ЦНС.

Одразу після завершення стадіювання лімфоми дитині розпочато ХТ згідно з протоколом I програми НГЛ ДГЛЛУ 2001 (модифікований протокол ВФМ для лікування негоджкінської лімфобластної лімфоми). Вже на десяту добу терапії преднізолоном та одного введення вінкристину та доксорубіцину в нормувалися показники сечовини та креатиніну, сонографічно зменшились у розмірах нирки до 116 мм на 60 мм, первинно описані субкапсулярні гіпоехогенні утвори в них зменшились у кількості та розмірах і втратили чіткість.

Сонографічна картина нирок (їх розміри та структура) повністю в нормувалися на 33-й день лікування згідно з протоколом I програми НГЛ ДГЛЛУ 2001. Ліквор

санувався від бластних клітин вже після першого інтратекального введення триплету цитостатиків (метотрексат, цитозар та преднізолон).

Хвора отримала ХТ згідно з протоколом I, М (доза метотрексату 1 г/м<sup>2</sup>) та II, а також опромінення ЦНС у терапевтичній дозі 18 Гр, після чого була розпочата підтримувальна ХТ 6-меркаптопурином і метотрексатом через рот.

Через 22 міс. після досягнення I повної ремісії на фоні підтримувальної ХТ у дитини діагностовано ранній ізольований кістковомозковий рецидив НГЛ, клінічними проявами якого були загальна слабкість, осалгії, помірний шкірний геморагічний синдром мікроциркуляторного типу (петехії та дрібні екхімози головно на нижніх кінцівках). Лімфопроліферативний синдром був відсутній. За допомогою методів візуалізації (УЗД та КТ) заперечено ураження пухлинним процесом органів грудної клітки та черева. УЗД нирок відповідало віковій нормі.

У гемограмі виявлено трипаросткову цитопенію: Ер — 3,10 Т/л, Гбн — 98 г/л, Л — 1,8 Г/л, лейкоцитарна формула: е — 3%, п — 1%, с — 12%, л — 76%, мон — 8%, Тр — 81,0 Г/л, ШОЕ — 32 мм/год.

Біохімічний аналіз крові та урограма — без особливостей.

У мієлограмі на час діагностики рецидиву виявлено 74% бластних клітин із морфологією L1, імунотип яких був ідентичний первинно досліджуванім бластам із біоптату нирок (CD45+, CD10+, CD19+, CD3-, CD4-, CD5-, CD20-, CD99-, TdT-). Ліквор у II гострому періоді був інтактний.

II повна ремісія досягнута лікуванням згідно з протоколом II програми НГЛ ДГЛЛУ 2001 (гілка лікування негоджкінської лімфобластної лімфоми). Оскільки родинного донора для трансплантації кісткового мозку в дівчинки не виявилось, то для консолідації ремісії було обрано підтримувальну ХТ для ГЛЛ з високої групи ризику згідно з модифікованою програмою Nowy York [5]. Дівчинці було проведено дванадцять 56-денних курсів ХТ, що включали преднізолон, вінкристин, циклофосфан, аспарагіназу, цитозар, адриаміцин, метотрексат, тіогуанін, триплет цитостатиків інтратекально.

Загальна тривалість терапії рецидиву НГЛ становила 35 місяців, друга ремісія у хворої триває 13,5 року.

На сьогоднішній день колишній пацієнтці виповнилось 28 років, вона народила здорову дівчинку через 9 років після завершення ХТ із приводу НГЛ.

## Висновки

Екстранодулярна НГЛ є рідкісною патологією в дитячому віці, особливості клінічних проявів якої залежать від локалізації патологічного процесу.

Діагностика екстранодулярної НГЛ має включати гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлинного субстрату з обов'язковим залученням методів візуалізації для стадіювання захворювання та моніторингу повноти ремісії.

Запорукою ефективного лікування екстранодулярної НГЛ є рання діагностика, адекватне стадіювання та своєчасно розпочата програмна ХТ відповідно до імунотипу лімфоми.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Детская онкология: рук-во для врачей / под ред. М.Б. Белогуровой. — Спец. лит. — Санкт-Петербург, 2002. — 351 с.
2. Неходжкінські лімфоми з екстранодальною локалізацією — диференціальна діагностика і лікування / О.І. Балашова, М.Ю. Басараб,

А.О. Джанджулія, І.В. Литвин // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2011. — Вип. 3 (42).

3. Поддубная И.В. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстранодальных неходжкинских лим-



- фомах / И.В. Поддубная, Ю.Н. Балакирева // матер. VIII онкологического конгресса. — Москва, 2004.
4. Пунанов Ю.А. Сравнительная оценка неходжкинских лимфом и болезни Ходжкина у детей (клинические особенности, прогнозирование течения, лечебная тактика): автореф. ... дис. д.мед.н. / Ю.А. Пунанов. — Санкт-Петербург, 2004.
  5. Bialaczki u dzieci / pod red. prof. U.Radwanskiej. — Wroclaw, 1998. — 234 s.
  6. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas--a retrospective review of clinico-pathologic features and outcomes in comparison with nodal non-Hodgkin's lymphomas / A. Lal, Y. Bhurgri, I. Vaziri [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. — 2008. — Jul.—Sep.; Vol. 9 (3). — P. 453—458.
  7. Multifocal Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 37 Cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group Study / Economopoulos, S. Papageorgiou, D. Rontogianni [et al.] // The Oncologist October. — 2005. — Vol. 10, № 9. — P. 734—738.
  8. Onkologia i hematologia dziecięca / Red. nauk. A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska. — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. — 2008. — Т. 1—2.
  9. Primary Extranodal non Hodgkin lymphoma: f 5 year retrospective analysis / Somanath Padhi, Tara Roshni Paul, Sundaram Challa [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. — 2012. — Vol. 13. — P. 4889—4895.
  10. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry / D. G. Krol, S. le Cessie, S. Snijder [et al.] // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14 (1). — P. 131—139.
  11. Update on Epidemiology and Therapeutics for Non-Hodgkin's Lymphoma / J. M. Vose, Brian C.-H. Chiu, B. D. Cheson [et al.] // ASH Education Book. — 2002. — January 1, vol. 1. — P. 241—262.
  12. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal / E. Zucca // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19 (Suppl. 4), June. — P. 77—80.

### Экстранодулярная неходжкинская лимфома детского возраста

**И.П. Цимбалюк–Волошин**

Национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

Коммунальное учреждение Львовского областного совета

«Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

**Резюме.** Представлен редкий случай онкогематологической патологии детского возраста — сочетанного экстранодулярного поражения почек и центральной нервной системы неходжкинской лимфомой с полным выздоровлением ребенка после раннего рецидива болезни.

**Ключевые слова:** экстранодулярная неходжкинская лимфома, дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):101-103;doi10.15574/PP.2015.61.101

### Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of childhood

**И.П. Цимбалюк–Волошин**

Danylo Halytskyi National Medical University, Lvov, Ukraine

Communal Enterprise of Lviv regional council

«Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center», Lviv, Ukraine

**Summary.** We present a rare case of oncohematological disorder in childhood — non-Hodgkin's lymphoma with combined extranodular involvement of kidney and central nervous system (CNS), with complete patient recovery after early disease relapse.

**Key words:** extranodular non-Hodgkin's lymphoma, children.

### Сведения об авторах:

**Цимбалюк–Волошин Ирина Петровна** — отделение гематологии и интенсивной химиотерапии КУЛОС

«Западно-украинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270 16 52.

Статья поступила в редакцию 1.03.2015 г.

O.O. Piga

## Гострі питання стану здоров'я та розвитку «пізно недоношених дітей»

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):104-107;doi10.15574/PP.2015.61.104

**Резюме.** Наведено дані огляду сучасної літератури стосовно стану здоров'я і особливостей розвитку при довгострокових спостереженнях дітей, що народилися в строк вагітності 34-37 тижнів, так званих «пізно недоношених дітей». Більшість дослідників роблять акцент на тому, що ця категорія дітей потребує ретельного моніторингу стану здоров'я і розвитку. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених цьому питанню, існує необхідність довгострокових подальших досліджень. Автори передбачають важливість цієї інформації для сімейного лікаря при наданні медичної допомоги пізно недоношеним дітям.

**Ключові слова:** пізно недоношені діти, здоров'я, розвиток.

Останніми роками все більше проблемних питань висвітлюється на сторінках професійних видань стосовно наслідків та особливостей розвитку дітей, які народилися в гестаційному віці 34–37 тижнів та відносяться до категорії так званих «пізно недоношених дітей» [9, 32]. В англійській літературі термін «пізно недоношені діти» або «late preterm infants» став вживатися замість попереднього «майже доношені діти» або «near preterm infants» [18]. На сьогодні все більше даних накопичується про те, що ця категорія дітей має в 3 рази вищу малюкову смертність порівняно з доношеними (7,7 проти 2,5 на 1000 живонароджених) та високу захворюваність унаслідок незрілості органів і систем [1, 4, 18, 31]. Чому ця категорія дітей хвилює науковців та клініцистів?: близько 74% усіх передчасних пологів і 8–9% усіх пологів від загального числа припадає саме на термін гестації 34–37 тижнів [1, 4, 31, 32]. Незважаючи на низький абсолютний ризик смерті та інших ускладнень у пізно недоношених дітей, велика питома вага їх порівняно з дуже (32–28 тижнів гестаційного віку) та екстремально недоношеними (менше 28 тижнів гестаційного віку) дітьми виражається в значному медичному та економічному впливі на демографічний стан населення [14, 26].

У період дитинства пізно недоношені діти мають у 4 рази вищий ризик смерті від вроджених вад розвитку, ніж доношені [9]. Слід зазначити, що затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) поширена серед пізно недоношених дітей, що, своєю чергою, підвищує показник смертності [19, 29]. Навіть якщо виключити вроджені вади розвитку і ЗВУР, відносний ризик смерті вищий серед цієї категорії немовлят [24].

Стан здоров'я пізно недоношених дітей пов'язаний з материнськими допологовими та післяпологовими ускладненнями: хоріоамніонітом, передчасним розривом плодових оболонок, допологовими кровотечами, захворюванням серед матерів (гіпертонією, прееклампсією, цукровим діабетом), курінням матері, неонатальним сепсисом [23]. Підвищують смертність дихальні розлади та висока частота операції кесаревого розтину [13].

Перебіг неонатального періоду в більшості (80%) пізно недоношених дітей не супроводжується ускладненнями [8]. Але натомість порівняно з доношеними вони мають високий ризик реанімації при народженні, жовтяниці, гіпоглікемії, нестабільності температури, апное і респіраторних розладів [9, 18, 19, 24]. У низці робіт доведено, що пізно недоношені діти мають збільшення частоти повторних госпіталізацій після виписки з пологових закладів [22, 33].

Але нас більше зацікавило питання довгострокових результатів розвитку таких дітей. Кількість практичних

спостережень та наукових досліджень довели, що незрілість саме центральної нервової системи (ЦНС) та респіраторної системи можуть у подальшому формувати власну «траєкторію» розвитку таких дітей, тому низка досліджень зосереджена на розвитку нервової системи та дихальної систем. Передвісниками для затримки розвитку можна вважати ті перинатальні чинники, які ушкоджують тканини мозку. Ризик внутрішньошлуночкових крововиливів і перивентрикулярної лейкомаляції в них низький (0,2% до 1,4%) [1]. Існує думка, що ці діти більш вразливі до черепно-мозкової травми, ніж це передбачалося раніше [12]. Деякі дослідження повідомили про те, що ризик розвитку дитячого церебрального паралічу (ДЦП) у пізно недоношених немовлят порівняно з доношеними вищий у 3 рази [3, 16].

Одне дослідження, проведене у Фінляндії протягом 1991–2008 рр., ставило метою порівняння захворюваності й факторів ризику ДЦП у помірно недоношених немовлят, пізно недоношених і дуже недоношених немовлят серед загальної дитячої когорти 1018 302 дітей віком до 7 років. Захворюваність на ДЦП була у 8,7% дуже недоношених немовлят, 2,4% серед помірно недоношених немовлят, 0,6% у пізно недоношених немовлят і у 0,1% доношених дітей. Паралітичні синдроми в дітей залежно від гестаційного віку розподілилися таким чином (табл.).

Визначено фактори підвищеного ризику розвитку ДЦП на фінській популяції дітей. Помірно та пізно недоношеним дітям були притаманні: реанімаційні заходи під час народження (співвідношення шансів (СШ) 1,60; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01–2,53 і СШ 1,78; 95% ДІ: 1,09–2,90), лікування антибіотиками протягом першої госпіталізації (СШ 1,63; 95% ДІ: 1,08–2,45 і СШ 1,67; 95% ДІ: 1,13–2,44), оцінка за шкалою Апгар менше 7 на першій хвилині життя (СШ 1,70; 95% ДІ: 1,15–2,52 і СШ 1,80; 95% ДІ: 1,21–2,67) і внутрішньочерепного крововиливу (СШ 7,18; 95% ДІ: 3,60–14,3 і СШ 12,8; 95% ДІ: 5,58–29,2) [20]. Дослідники дійшли висновку, що захворюваність на ДЦП нелінійно зростала зі зменшенням гестаційного віку, а помірно та пізно недоношені діти мали значно вищий ризик розвитку ДЦП порівняно з доношеними немовлятами.

Найбільш значущими факторами ризику розвитку ДЦП серед усіх недоношених дітей є асфіксія при народженні й внутрішньочерепні крововиливи. Тому, на думку науковців, для зниження ризику ДЦП потрібні зусилля щодо запобігання та лікування асфіксії, а настанови з менеджменту та оцінки ризику мають першорядне значення для помірно та пізно недоношених дітей.

Ще декілька досліджень довели, що пізно недоношені діти мають низьку успішність у навчанні та поведінковій

Таблиця

**Розподіл типів дитячого церебрального паралічу в різних категоріях недоношених немовлят за гестаційним віком**

Субтип ДЦП	Гестаційний вік, тижні <sup>дп</sup>			
	<32 (дуже недоношені діти) n=6347 (%)	32 – 33 <sup>+6</sup> (помірно недоношені діти) n=6799 (%)	34 – 37 <sup>+6</sup> (пізно недоношені діти) n=39932 (%)	> 37 (доношені діти) n=965224 (%)
Геміплегія	14,5	23,1	25,3	32,5
Диплегія	38,7	30,0	23,1	12,6
Квадриплегія	6,7	6,9	7,1	6,4
Інші типи	40,0	40,0	44,4	48,4

Примітка: джерело [3].

проблеми. Так, McGowan J. та співавтори, вивчаючи розвиток пізно недоношених дітей віком від 1 до 7 років, виконали огляд 4581 досліджень та дійшли висновку, що в таких дітей порівняно з доношеними підвищений ризик несприятливих результатів розвитку та академічних труднощів вже до 7-річного віку [6].

Триває пошук чинників отриманих клінічних результатів. На сьогодні існує інтерпретація даних розладів у ракурсі дозрівання ЦНС. Відомо, що друга половина вагітності (33–37 тижнів) описується як «критичний період» для розвитку мозку й характеризується швидкими змінами молекулярних, нейрохімічних та/або структурних процесів дозрівання [2]. Тобто, хоча пізно недоношені діти є більш зрілими, ніж дуже недоношені діти, їхній мозок все-таки незрілий і легко ушкоджується за певних ситуацій. Отже, критичні зміни розвитку мозку в останні тижні вагітності недооцінені, а якою мірою позаматкове середовище впливає на процес його дозрівання не вивчено. Кортикальний об'єм мозку збільшується на 50% у період між 34 і 40 тижнями гестації, а 25% розвитку мозочка відбувається протягом цього періоду часу, тому діти уразливі до пошкоджень білої речовини через низку можливих механізмів: порушення розвитку олігодендроцитів від глутамат-індукованої травми, цитокінів і вільних радикалів, відсутність дозрівання залежних антиоксидантних ферментів, які регулюють окислювальний стрес. Постає питання про те, що позаматкове навколишнє середовище є, за своєю суттю, несприятливим для нормального розвитку субстратом для подальших неврологічних ускладнень.

Не менш цікавим є питання, як впливає народження дитини в термін 34–37 тижнів і стан дихальної системи на довгострокові результати. Існують досить суперечливі дані щодо зв'язку пізньої недоношеності та розвитку астми у осіб молодого віку. Goyal N. та ін. на основі ретроспективного когортного дослідження з використанням мережі електронних медичних баз даних показав, що народження в термін 34–37 тижнів може бути окремим фактором ризику для розвитку астми протягом перших 18 місяців життя, проте Abe K. та ін., а також національне когортне шведське дослідження не знайшли зв'язку між пізньою недоношеністю та розвитком астми [11, 20, 25]. Автори, які визначили, що пізно недоношені діти упродовж дитинства мають підвищену частоту респіраторних захворювань, пов'язують її з трьома основними факторами: анатомічно-фізіологічною незрілістю та «критичним періодом» розвитку респіраторної системи; дихальними розладами в неонатальний період та іншими перинатальними проблемами; підвищеною чутливістю до респіраторно-синцитіальної інфекції [27, 28]. У періодичному виданні було опубліковано схему, яка показує паралелізм між розвитком ЦНС та дихальної системи в пізно недоно-

шених дітей та генез розвитку віддалених нервово-психічних і респіраторних захворювань [18].

В останньому систематичному огляді стовно раннього розвитку пізно недоношених дітей, опублікованому в 2011 р. з використанням 9 електронних баз даних (Medline, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Embase, PsycINFO, Maternity and Infant Care databases, LILACS, Science Citation Index, Cochrane Database of Systematic Reviews, National Health Service Centre for Reviews, UK Clinical Research Network and the National Research Register Archive) у період 1980–2010 рр. та оглядом 4581 досліджень, визначалися довгострокові результати. Акценти раннього розвитку, включали неврологічні наслідки, спроможність до навчання, раннє втручання, медичні проблеми та інвалідність, фізичний розвиток [7]. Як показав огляд різних за типом досліджень, віддалені неврологічні наслідки пізно недоношених дітей включають високу частоту дитячого церебрального паралічу та порушень мови порівняно із загальною популяцією дітей, а у віці від 3 до 7 років у таких дітей доведено високу частоту найгіршої академічної успішності.

Переважає частота інвалідності внаслідок захворювань нервової системи, порушень функції зору, слуху та порушень розвитку в пізно недоношених дітей порівняно з доношеними доведена Moster D. та співавторами (СШ 1,5 [95% ДІ: 1,2–1,8]; p<0,001) [21]. Доведено, що частота порушень функції зору (0,8%) та слуху (1,5%) у пізно недоношених дітей не відрізнялася від частоти даних порушень у дітей, які народилися з гестаційним віком 30–33 тижні [10]. Крім того, зареєстровано підвищений ризик розвитку епілепсії в дітей з гестаційним віком 34–36 тижнів порівняно з дітьми, які народилися своєчасно (СШ 1,27; 95% ДІ: 0,69–2,32) [15].

Лише одне популяційне когортне дослідження, проведене в країні із середнім рівнем доходів (Бразилія), стосувалося визначення фізичного розвитку пізно недоношених дітей у корегованому віці 12 та 24 місяців, яке засвідчило підвищений ризик затримки маси тіла та росту (СШ: 3,36; 95% ДІ: 1,56–7,23 і СШ 2,30; 95% ДІ: 1,40–3,77 відповідно) порівняно з дітьми, які народилися в нормальні терміни [17].

І насамкінець, не можна не торкнутися сучасних методів і технологій, які попереджають інвалідність, тяжкі порушення розвитку, розвиток хронічних захворювань, а саме — послугу та сервіс раннього втручання. Як зазначають наші іноземні колеги, які провели ретроспективне когортне дослідження стосовно потреби в послугі раннього втручання, у пізно недоношених новонароджених та дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів відсоток потреби в послугі раннього втручання у пізно недоношених дітей був меншим. Тим не менше, після перевірки в дітей, які потрапляли в раннє втручання супутніх захво-

рювань, у тому числі оцінювання на 5-й хвилині життя за шкалою Апгар, отримання кофеїну під час лікування апное недоношених, бронхолегеневої дисплазії, респіраторного дистрес-синдрому та тривалості перебування в шпиталях, не виявлено жодної істотної відмінності між пізно недоношеними та глибоко недоношеними немовлятами [5]. Отже, підводячи підсумок огляду літератури та визначення стану проблеми на теперішній час дітей, які народилися у віці 34–36 тижнів, можна стверджувати, що вони є найбільшою когортою передчасно народжених дітей, знаходяться в групі підвищеного ризику несприятливого розвитку та хронічних захворювань, академічних труднощів, потребують ретельного догляду та розробки

політики щодо профілактики респіраторно-синтиціальної інфекції. Народження дітей у критичний період розвитку плода передбачає низку порушень у стані здоров'я та розвитку, а поліпшення моніторингу за ними та впровадження сучасних технологій ведення таких дітей (скринінгові та діагностичні шкали розвитку, сервісу раннього втручання) сприятимуть економічному ефекту для держави. Набувають необхідності довгострокові подальші дослідження стосовно наслідків народження дітей у термін 34–37 тижнів вагітності. Попередження розвитку довгострокових наслідків порушень стану здоров'я та розвитку пізно недоношених дітей мають включати передусім профілактику передчасних пологів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm / M.J. Teune, S. Bakhuizen, C. Gyamfi Bannerman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — № 205 (4). — P. 374.
2. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth / O. Kapellou, S.J. Counsell, N. Kennea [et al.] // *PLoS Med.* — 2006. — № 3 (8). — P. 265.
3. Cerebral Palsy Among Children Born Moderately and Late Preterm / M. Hirvonen, R. Ojala, P. Korhonen [et al.] // *Pediatrics.* — № 6 (Vol. 134). — P.1584–1593.
4. Cheng YW. Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation / YW. Cheng, A.J. Kaimal, T.A. Bruckner [et al.] // *BJOG.* — 2011. — № 118 (13). — P. 1446–1454.
5. Comparison of enrollment in interventional therapies between late-preterm and very preterm infants at 12 months' corrected age / J.L. Kalia, P. Visintainer, H.L. Brumberg // *Pediatrics.* — 2009. — № 123 (3). — P. 804–809.
6. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review / J.E. McGowan, F.A. Alderdice, V.A. Holmes, L. Johnston // *Pediatrics.* — 2011. — № 127 (6). — P. 1111–1124.
7. Early Childhood Development of Late-Preterm Infants: A Systematic Review [text] / J.E. McGowan, F.A. Alderdice, V.A. Holmes, L. Johnston // *Pediatrics.* — 2011. — № 6 (Vol. 127). — P. 1111–1124.
8. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk / C.K. Shapiro-Mendoza, K.M. Tomashek, M. Kotelchuck [et al.] // *Pediatrics.* — 2008. — № 121 (2). — P. 322–326.
9. Engle W. «Late-Preterm» Infants: A Population at Risk / William A. Engle, Kay M. Tomashek, Carol Wallman; Committee on Fetus and Newborn // *Pediatrics.* — 2007. — № 6 (Vol. 120). — P. 1390–1401.
10. EPIPAGE Study Group. Neonatal and 5 year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation / S. Marret, P. Ancel, L. Marpeau [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — № 110 (1). — P. 72–80.
11. Goyal N.K. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study / N.K. Goyal, A.G. Fiks, S.A. Lorch // *Pediatrics.* — 2011. — № 128 (4). — P. 830.
12. Gray matter injury in premature infants with or without periventricular leukomalacia / C.R. Pierson, R.D. Folkerth, R.L. Haynes [et al.] // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* — 2004. — № 62. — P. 5.
13. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery / R. de Luca, M. Boulvain, O. Irion [et al.] // *Pediatrics.* — 2009. — № 123 (6). — P. 112–116.
14. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants / J.R. Petrini, T. Dias, M.C. McCormick [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — № 154 (2). — P. 169–176.
15. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants / J.R. Petrini, T. Dias, M.C. McCormick [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — № 154 (2). — P. 169–176.
16. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants / J.R. Petrini, T. Dias, M.C. McCormick [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — № 154 (2). — P. 169–179.
17. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study / I.S. Santos, A. Matijasevich, M.R. Domingues [et al.] // *BMC Pediatr.* — 2009. — № 9. — P. 71–78.
18. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period // *Pediatrics.* — 2013. — № 4 (Vol. 132). — P. 741–751.
19. Late preterm birth / R.W. Loftin, M. Habli, C.C. Snyder [et al.] // *Rev. Obstet. Gynecol.* — 2010. — № 3 (1). — P. 10–19.
20. Late preterm birth and risk of developing asthma / K. Abe, C.K. Shapiro-Mendoza, L.R. Hall, G.A. Satten // *J. Pediatr.* — 2010. — № 157 (1). — P. 74–78.
21. Moster D. Long-term medical and social consequences of preterm birth / D. Moster, R. Terje Lie, T. Markestad // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — № 359 (3). — P. 262–273.
22. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants / A. Leone, P. Ersfeld, M. Adams [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2012. — № 101 (1). — P. 6–10.
23. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry / J. Langenveld, A.C. Ravelli, A.H. van Kaam [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — № 205 (6). — P. 540–547.
24. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study / M. Khashu, M. Narayanan, S. Bhargava, H. Osiovich // *Pediatrics.* — 2009. — № 123 (1). — P. 109–113.
25. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study / C. Crump, M.A. Winkleby, J. Sundquist, K. Sundquist // *Pediatrics.* — 2011. — № 127 (4). — P. 913.

26. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation / L.J. Chyi, H.C. Lee, S.R. Hintz [et al.] // J. Pediatr. — 2008. — № 53 (1). — P. 25—31.
27. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness / C.F. Gunville, M.K. Sontag, K.A. Stratton [et al.] // J. Pediatr. — 2010. — № 157 (2). — P. 209—214.
28. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses / T.P. Welliver, R.P. Garofalo, Y. Hosakote [et al.] // J. Infect. Dis. — 2007. — № 195 (8). — P. 1126—1136.
29. Shapiro-Mendoza C.K. Epidemiology of late and moderate preterm birth / C.K. Shapiro-Mendoza, E.M. Lackritz // Semin. Fetal Neonatal Med. — 2012. — № 17 (3). — P. 120—125.
30. Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants / A.A. Colin, M.E. Wohl, J. Mead [et al.] // J. Appl. Physiol. — 1989. — № 67 (5). — P. 2107—2111.
31. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants / B. Vohr // Clin. Perinatol. — 2013. — № 40 (4). — P. 739—751.
32. WHO [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en>.
33. Young P.C. Early readmission of newborns in a large health care system / P.C. Young, K. Korgenski, K.F. Buchi // Pediatrics. — 2013. — № 131 (5). — P. 1538.

### **Острые вопросы состояния здоровья и развития «поздне недоношенных детей»**

**Е.А. Рига**

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Представлены данные обзора современной литературы касательно состояния здоровья и особенностей развития при долгосрочных наблюдениях детей, родившихся в срок беременности 34–37 недель, так называемых «поздно недоношенных детей». Большинство исследователей делают акцент на том, что данная категория детей нуждается в прицельном мониторинге состояния здоровья и развития. Несмотря на большое количество исследований, посвященных данному вопросу, существует необходимость долгосрочных дальнейших исследований. Авторы предусматривают важность данной информации для семейного врача при оказании медицинской помощи поздно недоношенным детям.

**Ключевые слова:** поздно недоношенные дети, здоровье, развитие.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):104-107;doi10.15574/PP.2015.61.104

**The acute question status health and development of «late preterm infants»**

**О.О. Рига**

Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine

The modern literature data about health status, development and late outcomes infants who were born at 34–37 weeks of pregnancy, so called «late preterm infants» are present in overview. Most researchers focus on those, that these category needs children in close monitoring of health and development. Despite large quantity of research now days, new data of late outcomes need of further research. The authors believe the importance of information for family doctor for medical care of late preterm infants.

**Key words:** late preterm infants, health, development.

---

### **Сведения об авторах:**

**Рига Елена Александровна** — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, пр. Ленина, 4; тел. (057) 372-44-77.

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.

О.Д. Жадан, Б.А. Тарасюк, І.С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко

## Ультразвукова перинатальна оцінка структурно-функціональних особливостей венозної протоки (огляд літератури та власні спостереження)

ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ, Україна  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):108-111;doi10.15574/PP.2015.61.108

**Резюме.** Венозна протока має унікальні, не притаманні іншим судинам, структурні особливості та є однією з трьох фетальних комунікацій, які відповідають за адаптацію серцево-судинної системи до внутрішньоутробного існування та розвитку. Допплерометрична пренатальна діагностика венозного кровотоку дає змогу оцінити стан серцево-судинної системи плода. Спектр венозного кровотоку відображає зміни об'єму та тиску в передсердях впродовж серцевого циклу. Пренатально, при нормальному розвитку плода, кровіток у венозній протоці має пульсуючий характер у вигляді однонаправленої трифазної кривої, що відповідає різним періодам серцевого циклу. За даними доплерометричних обстежень, після народження відмічається поступове зниження швидкості кровотоку у венозній протоці. Спектр нормального кровотоку у венозній протоці у здорового новонародженого має двофазну криву, з напрямом від портального синуса до нижньої порожнистої вени. Протягом трьох тижнів регулярних обстежень у більшості немовлят відбувається облітерація венозної протоки, протока перетворюється на венозну зв'язку.

**Ключові слова:** венозна протока, ультразвукова перинатальна оцінка, діти.

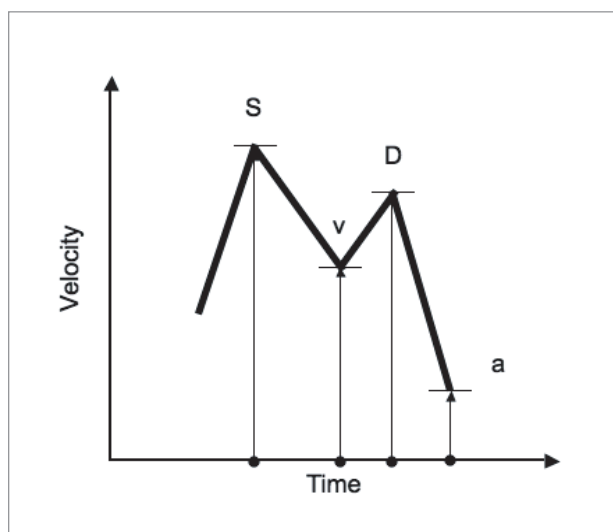
Як відомо, венозна протока (ВП) є однією з трьох фетальних комунікацій, які відповідають за адаптацію серцево-судинної системи до внутрішньоутробного існування та розвитку. ВП вперше була описана Джуліо Чезаре Аранцієм, тому цю анатомічну структуру ще називають Аранцієвою протокою. Як одна з фетальних комунікацій ВП була проілюстрована у відомому та визначному атласі *De formato foetu* (Етапи формування плода), що належить засновнику та батьку ембріології Героніму Фабріцію [7, 9, 12, 18].

Венозна протока, або протока Франція, являє собою венозний шунт, що об'єднує абдомінальну частину пупочної вени та нижню порожнисту вену. Її вхід, перешийок, у середньому має розміри 0,7 мм у 18 тижнів і 1,7 мм у 40 тижнів гестації. Протока минає пупкові вени (портальні синуси) у верхньозадньому напрямі і досягає нижньої порожнистої вени на рівні злиття печінкових вен трохи нижче передсердь. Цей відділ нижньої порожнистої вени має вигляд воронки, але розширюється переважно з лівого боку, щоб отримати кров із ВП і лівих печінкових вен. Хоча і зустрічаються зміни в напрямку ходу, ВП, як правило, наближається до нижньої порожнистої вени під досить гострим кутом (у середньому 48°). На початку вагітності ВП має вигляд прямого продовження пупкової вени, наприкінці вагітності з'являється кривизна біля перешийка. Близьке розташування лівої та медіальної печінкових вен та їх впадання у нижню порожнисту вену іноді створюють труднощі при диференціації ВП.

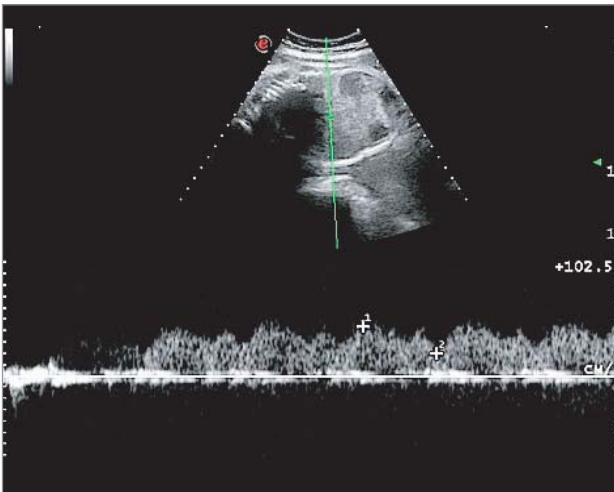
Як цілісна судинна структура ВП присутня у плодів багатьох видів ссавців. Амфібії та інші нижчі за порядком хребетні не мають Аранцієвої протоки. ВП описана у мишей, щурів, собак, котів, проте у венозних системах плодів морської свинки та коня її немає. У свиней венозний шунт зникає в процесі внутрішньоутробного розвитку, тоді як у плода вівці він збільшується у розмі-

рі протягом усього пренатального періоду і здійснює зворотно-циркулюючу функцію для реоксигенації крові, що повертається з плаценти [5, 6].

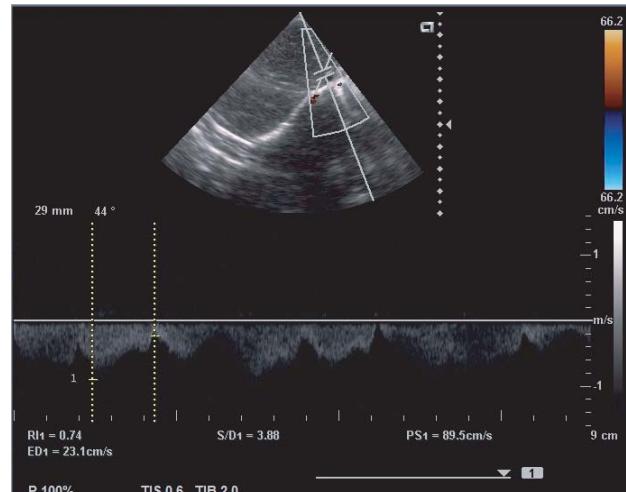
Формування ВП у людей поділяється на два етапи. Перший етап включає в себе створення протоки у вигляді основної судини між двостороннім симетричним розташуванням печінкових синусів. З жовчного мішка кров протікає через омфало-мезентеріальні вени та печінку до венозного синуса, а кров від ворсин хоріона омиває печінку та впадає в синус через праву і ліву пупкові вени. На другому етапі формування симетрія першої стадії



**Мал. 1.** Складові частини кривої спектру кровотоку у венозній протоці. Шлуночкова систола (S-хвиля), шлуночкова кінцева систолічна релаксація (V-низхідна), пасивне діастолічне наповнення шлуночків (D-хвиля) та активне наповнення шлуночків у систолу передсердь (а-хвиля)



**Мал. 2.** Вагітність 35 тижнів. Нормальний спектр кровотоку у венозній протоці плода



**Мал. 3.** Новонароджений, 2-га доба життя. Нормальний спектр кровотоку у венозній протоці

перетворюється в остаточну асиметричну структуру, в якій ВП сполучає ліву пупкову вену з правою печінково-кардіальною веною, якій судилося стати нижньою порожнистою веною. Таке загальне розташування ВП та основних венозних судин залишається практично незмінним до кінця пренатального періоду [2].

У літературі описані морфологічні дослідження ВП. Ці дослідження констатують, що ВП людського плода має унікальні, не притаманні іншим судинам, структурні особливості. Така морфологічна характеристика може мати значення в клінічній практиці при доплерометричній оцінці кровотоку фетальних комунікацій. Існують також спірні припущення щодо наявності «сфінктера» у вхідній частині ВП [15]. У вхідній частині ВП виявлена концентрація еластичних волокон, що утворюють «полицеподібну» структуру, якої немає у всіх інших кровоносних судинах організму. Подальші дослідження виявили наявність «перетинки» у вхідній частині протоки, що дає змогу припустити, що це утворення є частиною сфінктерного механізму вхідного відділу. Морфологічно показано, що форма ВП відрізняється від форми будь-якої венозної судини, оскільки вона звужена на початку та різко розширена в піддіафрагмальному напрямку, утворюючи своїм просвітом форму пісочного годинника. Слід зазначити, що за даними електронної мікроскопії реєструється поздовжня складчастість ендотелію, наявність якої може мати функціональне значення. Форма пісочного годинника, ендотеліальна поздовжня складчастість і багата на еластин адвентиція свідчать про наявність дилатційного механізму ВП. Повідомляється також про присутність нервів і нервових пучків у структурі ВП, які беруть участь у регуляції сфінктера або можуть навіть бути частиною нервового сплетіння, що простягається вздовж ВП через діафрагму. Тим не менш, позитивні імунореактивні дослідження на антитіла до S100 (нерви) в одному шарі гладком'язових клітин однозначно довели наявність іннервації по всій довжині ВП, що можуть відповідати на фізіологічну стимуляцію шляхом зміни діаметра просвіту. Ці дані дають змогу припустити, що вся довжина ВП є фізіологічно активною структурою. Тому слід розділити поняття «морфо-

логічний сфінктер» і «функціональний сфінктер» [3, 13].

Допплерометрична пренатальна оцінка венозного кровотоку дає змогу оцінити стан серцево-судинної системи плода. Спектр венозного кровотоку відображає зміни об'єму та тиску в передсердях упродовж серцевого циклу.

При спектральній доплерометрії венозної системи кількісно оцінюються усі фази кровотоку: шлуночкова систола (S-хвиля), шлуночкова кінцева систолічна релаксація (V-низхідна), пасивне діастолічне наповнення шлуночків (D-хвиля) та активне наповнення шлуночків у систолу передсердь (a-хвиля, мал. 1).

За винятком співвідношення S/a, напівкількісна доплерометрична оцінка показників спектра венозного кровотоку використовується в сучасній клінічній практиці, шляхом обробки та аналізу швидкостей. Слід зазначити, що мінімальними індивідуальними відхиленнями, які виникають у певні фази серцевого циклу, можна знехтувати. Можливість доплерометричної оцінки змін швидкостей венозного кровотоку в окремі фази серцевого циклу підвищує точність аналізу в умовах загрози виникнення дистресу плода [4].

Найчастіше кількісна доплерометрична оцінка показників спектра венозного кровотоку здійснюється у ВП. Обстеження проводиться у вузькому анатомічному вікні; протока має антеградний спектр, що дає змогу провести кількісний та якісний аналіз швидкості a-хвиль (антеградний або нульовий кровоток); вивчається в широкому клінічному контексті що коливається від скринінгу першого триместру, протягом усієї вагітності та аж до моменту закриття ВП постнатально [1, 10].

Венозна протока є продовженням пупкової вени, її можна визначити у сагітальному зрізі верхньої частини черевної порожнини плода або в косо-поперечному зрізі на тому ж рівні. Ідентифікується переважно в режимі КДК із мінімальною корекцією кута інсонації, контрольний об'єм встановлюється в місці відходження від вени пуповини. Пренатально, при нормальному розвитку плода, кровотік ВП має пульсуючий характер у вигляді однонаправленої трифазної кривої, що відповідає різним фазам серцевого циклу. Таким чином,

швидкість і напрям кровотоку у ВП у фазу систоли передсердь побічно відображають тиск у правих відділах серця [11, 17] (мал. 2).

Після народження, з припиненням кровотоку через пуповину та зниженням тиску у портальному синусі, кровотік у ВП знижується і врешті-решт припиняється. ВП закривається і згодом перетворюється на венозну зв'язку печінки.

Перехід від фетального кровообігу до кровообігу у новонародженого вивчений недостатньо. Проте за даними доплерометричних обстежень після народження відмічається поступове зниження швидкості кровотоку у ВП.

Протягом трьох тижнів регулярних обстежень у більшості немовлят спостерігається облітерація ВП. Для оцінки значення функціонуючої ВП у постнатальному періоді визначається картина нормального кровотоку і фактори, що впливають на кровотік у ВП. ВП у немовлят візуалізується з середини підребер'я у сагітальному зрізі або сагітально з підпечінкової позиції, більше справа. Локалізація ВП визначається появою на екрані тонкої щілеподібної лінії між портальним синусом і нижньою порожнистою веною. У цій позиції вимірюється ширина вхідної та середньої частини протоки та її довжина. Допплерометрична оцінка спектра кровотоку здійснюється з

правої підпечінкової позиції під найбільш візуально якісним кутом інсонації. Спектр нормального кровотоку у ВП у здорового новонародженого має двофазну криву, з напрямом від портального синуса до нижньої порожнистої вени. У нормі максимальний пік швидкості кровотоку спостерігається під час шлуночкової систоли та шлуночкової діастоли, а мінімальна швидкість фіксується під час систоли передсердь (мал. 3). Також швидкість кровотоку змінюється залежно від фази дихання, набуваючи максимального значення на вдиху [14, 16].

## Висновки

Венозна протока має унікальні, не притаманні іншим судинам, структурні особливості та є однією з трьох фетальних комунікацій, які відповідають за адаптацію серцево-судинної системи до внутрішньоутробного існування та розвитку.

Допплерометрична пренатальна оцінка венозного кровотоку дає змогу оцінити стан серцево-судинної системи плода.

За даними доплерометричних обстежень, після народження дитини реєструється поступове зниження швидкості кровотоку у венозній протоці. Протягом трьох тижнів регулярних обстежень у більшості немовлят відбувається облітерація венозної протоки.

## ЛІТЕРАТУРА

- Baschat A.A. Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status / A.A. Baschat, C.R. Harman // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 156—163.
- Bellotti M. Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy / M. Bellotti, G. Pennati, C. De Gasperi // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. 1256—1263.
- Bellotti M. Role of ductus venosus in distribution of umbilical flow in human fetuses during second half of pregnancy / M. Bellotti, G. Pennati, C. Gasperi [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. H1256—H1263.
- Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses / F. Crispi, E. Hernandez-Andrade, M.M. Pellers [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 199. — P. 254.e1—254.e8.
- Circulatory responses to maternal hyperoxaemia and hypoxaemia assessed noninvasively in fetal sheep at 0.3-0.5 gestation in acute experiments / T. Kiserud, West D. Jauniaux, O. Ozturk [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 359—364.
- Effect of NO, phenylephrine, and hypoxemia on ductus venosus diameter in fetal sheep / T. Kiserud, T. Ozaki, H. Nishina [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2000. — Vol. 279, H1. — P. 66—76.
- Fabricius ab Aquapendente H. De formato foetu / Fabricius, H. Aquapendente // Venice. — 1600.
- Fallopian G. Observationes anatomicae / G. Fallopius. — 1561.
- Franklin K.J. A survey of the growth of knowledge about certain parts of the foetal cardio-vascular apparatus and about the foetal circulation, in man and some other animals. Part I. Galen to Harvey / K.J. Franklin // *Ann. Sci.* — 1941. — Vol. 5. — P. 57—89.
- Huisman T.W.A. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus; a Doppler study / T.W.A. Huisman, P.A. Stewart, J.W. Wladimiroff // *Ultrasound. Med. Biol.* — 1992. — Vol. 18. — P. 33—37.
- Kiserud T. Physiology of the fetal circulation / T. Kiserud // *Semin Fetal Neonatal Med.* — 2005. — Vol. 10. — P. 493—503.
- Mettler C.C. History of medicine / C.C. Mettler. — Philadelphia: The Blakiston Co, 1947. — P. 40—51.
- Momma K. In situ morphology of the ductus venosus and related vessels in the fetal and neonatal rat / K. Momma, T. Ito, M. Ando // *Pediatr Res.* — 1992. — Vol. 32. — P. 386—389.
- Postnatal closure of ductus venosus in preterm infants <math>\geq 32</math> weeks. An ultrasonographic study / D. Fugelseth, R. Lindemann, K. Liestol [et al.] // *Early Hum. Dev.* — 1999. — Vol. 53 (2). — P. 163—169.
- The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies / E. Mavrides, G. Moscoso, J.S. Carvalho [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 19. — P. 39—46.
- Ultrasonographic study of ductus venosus in healthy neonates / D. Fugelseth, R. Lindemann, K. Liestol [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 1997, Sep., Vol. 77 (2). — P. 131—134.
- Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus / T. Kiserud, S.H. Eik—Nes, H.G. Blaas [et al.] // *Lancet.* — 2006. — Vol. 338. — P. 1412—1414.
- Versaluis A. De humani corporis fabrica libri septum / A. Versaluis // Basel. — 1543.



**Ультразвуковая перинатальная оценка структурно-функциональных особенностей венозного протока (обзор литературы и собственные наблюдения)**

**Е.Д. Жадан, Б.А. Тарасюк, И.С. Лукьянова, Г.Ф. Медведенко**

ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев, Украина

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

Венозный проток имеет уникальные, не свойственные другим сосудам, структурные особенности и является одной из трех фетальных коммуникаций, которые обеспечивают адаптацию сердечно-сосудистой системы к внутриутробной жизни и развитию. Допплерометрическая пренатальная диагностика венозного кровотока позволяет оценить состояние сердечно-сосудистой системы плода. Спектр венозного кровотока отображает изменения объема и давления в предсердиях на протяжении всего сердечного цикла. Пренатально, при нормальном развитии плода, кровотоки в венозном протоке имеют пульсирующий характер в виде однонаправленной трехфазной кривой, которая соответствует разным периодам сердечного цикла. По данным доплерометрических обследований, после рождения отмечается постепенное снижение скорости кровотока в венозном протоке. Спектр нормального кровотока в венозном протоке у здорового новорожденного имеет двухфазную кривую, с направлением от портального синуса к нижней полой вене. На протяжении трех недель регулярных обследований у большинства новорожденных происходила облитерация венозного протока и проток превращался в венозную связку.

**Ключевые слова:** венозный проток, ультразвуковая перинатальная оценка, дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):108-111;doi10.15574/PP.2015.61.108

**Perinatal ultrasound evaluation of structural and functional features of the ductus venosus (review of the literature and own observations)**

**O.D. Zhadan, B.A. Tarasyuk, I.S. Lukianova, G.F. Medvedenko**

SI «Institute of Nuclear Medicine and Radiology NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

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

The ductus venosus has unique structural features that are not characteristic to other vessels; it is also one of three fetal communications that provide adaptation of the cardiovascular system to the intrauterine life and development. Doppler ultrasound of venous blood flow assessment allows to evaluate the state of the cardiovascular system of the fetus. On Doppler ultrasound the flow in the ductus venosus shows the changes of the venous blood volume and atrial pressure throughout the cardiac cycle. Prenatally, on Doppler ultrasound the flow in the ductus venosus has a characteristic triphasic waveform where in a normal physiological situation flow should always be in the forward direction (i.e. towards the fetal heart). According to the Doppler US surveys, there is a gradual decrease in the rate of blood flow in the ductus venosus after birth. The color and pulse Doppler flow signals in the ductus venosus showed a diphasic waveform in full term infants, reflecting the beginning of closure of the ductus venosus. Functional closure of the ductus venosus occurs during the first three weeks after birth, it transforms into a ligamentum venosum.

**Ключевые слова:** венозный проток, ультразвуковая перинатальная оценка, дети.

**Сведения об авторах:**

**Жадан Елена Дмитриевна** — врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики

ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Тарасюк Борис Андреевич** — д.мед.н., гл.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики

ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Лукьянова Ирина Сергеевна** — д.мед.н., проф., руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики

ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Медведенко Галина Федоровна** — к.мед.н., вед.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики

ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 6.03.2015 г.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ Правила подачи материала для публикации:

- 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 дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
  - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей – не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий – не более 7 страниц);
  - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах – не более 50),
  - таблиц;
  - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме 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. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
  - Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом – 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний – 20 мм, левый – 25 мм, правый – 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диск.
  - На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
  - Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту – сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
  - Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов – название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи – фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации – фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращение слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
  - Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых 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.
  - Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
  - Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расширявается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
  - Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
  - Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

*Редакционный совет*

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



# VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

# IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

15-17 квітня 2015 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:**

- Президента України
- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України

**Під патронатом:**

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

**Офіційна підтримка:**

**Організатори:**

- Національна академія медичних наук України
- Компанія LMT

**Співорганізатори:**

**Партнери:**

**Міжнародні партнери:**

**Генеральний партнер:**

**TOSHIBA**  
Leading Innovation >>

**Партнери:** ELEKTA, esaote, MEA, INERO, ProtechSolutions Ukraine, ALT, EMCI MED, TAMED, ЕКСПЕРТ, СІМЕРО, UKR



ЕКСПОНЕНТІВ

400

20

КРАЇН

ВІДВІДУВАЧІВ

14000

[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

700

ДОПОВІДАЧІВ

**MEDICA EXPO**

Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMA EXPO**

Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ, ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

**Спеціальні програми:**

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY

**Спеціальні напрямки:**

- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ [WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

Генеральний стратегічний партнер: **ЗАСЛАВСЬКИЙ**

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMA EXPO: **АНТЕНА**

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more, medicalsports network, **ГОРИЗОНТ**, **МЕД ФОРУМ**, **CanBioTech**, **Proven Trade Contacts**, **Hospitals**

Генеральний інтернет-партнер: **ЗДОРОВ-INFO**

Офіційні інформаційні партнери: **Здоров'я України**, **ME EXPERT**, **ЧАСОПИС**, **УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**, **МЕД ФОРУМ**, **Фармацевтичний Кур'єр**

3 питань участі у Форумі:

+380 (44) 526-93-09

@ med@lmt.kiev.ua

+380 (44) 526-94-87

@ expo@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 526-92-89

@ congress@medforum.in.ua



# ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

24-та Міжнародна медична виставка

## Виставка №1 для професіоналів

Співорганізатор: Міністерство Охорони Здоров'я України



### 29 вересня-1 жовтня`2015

МВЦ • Київ • Броварський пр-т, 15

[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

Ваше запрошення



24 Міжнародна медична виставка

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



Додаткові запрошення на сайті виставки [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

# ЗАПРОШЕННЯ

НЕ ДЛЯ ПРОДАЖУ

### 29 вересня-1 жовтня

МВЦ • Київ • Броварський пр-т 15  
М «Лівобережна»

Виставка працює:

29-30.09 – 10:00-18:00

01.10 – 10:00-17:00

На одній площадці з:



Міжнародна виставка та конференція  
МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ

Організатор:



ДП «Прем'єр Експо»  
Тел.: + 380 44 4968645  
E-mail: PH@pe.com.ua