

ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия УКРАИНА

9 771992 589002 >



2 (74) 2018

Наш подписной индекс 22811

АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Журнал
«Перинатология
и Педиатрия»
реферруется
и индексируется:



Безперервна
медична освіта
(CME)

Група компаній



МедЕксперт

Забезпечення
2-х credit units

Навчальні семінари
для лікарів різних
спеціальностей

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у I Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбудеться 15–16 листопада 2018 року у м. Києві під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків. Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги хворим.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів — **14 AMA PRA Category 1 Credits™**, **10 балами** (за участь) та **5 балами** (за підготовку тез) за національною шкалою.

I Міжнародний конгрес Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

15–16 листопада 2018 року
м. Київ, Chamber Plaza,
вул. Велика Житомирська, 33

Конгрес запланований і буде проведений відповідно до вимог та стандартів Акредитаційної Ради Безперервної Медичної Освіти (ACCME, США) завдяки співпраці Siyemi Learning (Великобританія) та групи компаній Мед Експерт (Україна) та сертифікований на отримання міжнародних кредитів *AMA PRA Category 1 credit™*. Siyemi Learning акредитована ACCME організувати та проводити освітні заходи на міжнародному рівні в рамках безперервної медичної освіти.

Учасники конгресу отримають ту кількість міжнародних кредитів, яка відповідає часу їхньої участі у заході (1 година = 1 кредит).

Конгрес включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій на 2018 рік, який був затверджений Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України та Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Контакти організаторів: телефон: +380(63)738-09-64; e-mail: info@antibiotic-congress.com

antibiotic-congress.com

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

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

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Протокол № 5 від 16.05.2018 р.

Підписано до друку 25.05.2018 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об'єм л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №26.05/01 від 26.05.2018
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-5244

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

Журнал «Перинатологія та Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:
MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Ulrich, Infobase index, РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Hinari, OAJI, International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело». Статтям журналу «Перинатологія та Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 2018
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2018

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE

Scientific and Practical journal

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

EDITORIAL BOARD:

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

EDITORIAL STAFF:

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

By the Order of the MES of Ukraine № 1222 of 07.10.2016 journal «Perinatology and pediatric. Ukraine» is included to the list of scientific publications of Ukraine, in which can be published the results of thesis works and achievement of the scientific levels of doctor and candidate of sciences.

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

Published since 1999 y.
Publishing frequency — 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 5 from 16.05.2018
Passed for printing 25.05.2018

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. No. 26.05/01 from 26.05.2018
Printed in the «Aurora-print» printing house,
5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

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

Journal «Perinatology and pediatric. Ukraine» is included in the scientometric, abstract and search databases:

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

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2018
©Group companies Med Expert, LLC, 2018

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

Kiev 2018

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический журнал

ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний журнал

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical journal

2 (74) 2018

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Роль биохимических маркеров первого триместра гестации в прогнозировании акушерских и перинатальных осложнений

5

АКУШЕРСТВО

АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Лиманська А.Ю., Дубров С.О., Давидова Ю.В. Сучасне лікування артеріальної гіпертензії відповідно до нових Європейських рекомендацій: ключові аспекти для вагітних

7

БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Каримов А.Х., Иванисова А.Г., Давлетова Д.М. Современные взгляды на диагностику и лечение плацентарной дисфункции

13

Лиманська А.Ю., Давидова Ю.В. Ефективність використання ентеросорбентів у комплексній терапії холестатичного гепатозу вагітних

20

Туманова Л.Є., Коломієць О.В., Бадзюк Н.П., Деменіна Н.К., Гридина Т.І. Стан молочних залоз під час вагітності та лактаційна функція у жінок з великим інтергенетичним інтервалом

26

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

Горбунова О.В., Зарічанська Х.В. Ефективність використання антимікотичних препаратів у жінок із вагінальним кандидозом на тлі папіломавірусної інфекції

31

Дронова В.Л., Дронов О.І., Теслюк Р.С. Зміни стану імунітету в пацієнок із гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією в перед- та післяопераційному періодах

36

ОБЗОРЫ

Деменіна Н.К., Іщенко Г.І., Волошин О.А. Вакцинація при вагітності (огляд літератури)

41

Макаренко М.В., Говсієєв Д.О., Сокол І.В., В.О. Берестовий, А.М. Мартич, Р.М. Ворона. Внесок натурального ауто-IgM у вроджений імунітет

45

CONTENTS

HEAD EDITOR COLUMN

The role of biochemical markers of the first trimester of gestation in prognosticating obstetric and perinatal complications

OBSTETRICS

OBSTETRICAL CARDIOLOGY

Lymanska A.Yu., Dubrov S.O., Davydova Yu.V. Contemporary treatment for arterial hypertension according to new European Guidelines: key aspects for pregnant women

A HIGH RISK PREGNANCY

Karymov A.Kh., Ivanisova A.H., Davlietova D.M. Modern views on the diagnosis and treatment of placental dysfunction

Lymanska A.Yu., Davydova Yu.V. Efficacy of intestinal sorbents in the comprehensive treatment of cholestatic hepatitis of pregnant women

Tumanova L.E., Kolomiets O.V., Bazyuk N.P., Demenina N.K., Gridina T.I. Condition of mammary glands during pregnancy and lactation function in women with a large intergenetic interval

PREGRAVID PREPARATION

Gorbunova O.V., Zarichanska H.V. Efficiency of using antifungal drugs in women with vaginal candidiasis on the background of papillomavirus infection

Dronova V.L., Dronov O.I., Teslyuk R.S. Immunity changes in patients with gynaecological, surgical and simultaneous pathology in pre- and postoperative periods

REVIEWS

Demienina N.K., Ishchenko H.I., Voloshyn O.A. Vaccination during pregnancy (literature review)

Makarenko M.V., Govsieiev D.O., Sokol I.V., Berestoviy V.O., Martych A.M., Vorona R.M. Contribution of natural auto-IgM in congenital immunity

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

*Лук'янова І.С., Медведенко Г.Ф.,
Іванова Л.А., Тарасюк Б.А.*

Значення ультразвукового дослідження в пізні терміни вагітності для прогнозування раннього виявлення невідкладних станів у новонароджених (за матеріалами власних досліджень)

Давыдова Ю.В.

Профилактика нарушений метаболизма гомоцистеина и дефицита фолиевой кислоты: значение для снижения частоты перинатальных и соматических осложнений у женщин

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

ПЕДИАТРИЯ

НЕОНАТОЛОГИЯ

Колюбакіна Л.В., Сивків І.І.

Результати застосування замісної ферментотерапії при лактазній недостатності у передчасно народжених немовлят

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Власова О.В., Ластівка І.В.

Вплив забруднення важкими металами ґрунтів на формування природжених вад розвитку у дітей

Цимбаліста О.Л., Мельничук Л.В.

Етіологічна діагностика пієлонефриту в дітей та проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків

Дудник В.М., Куцак О.В.

Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання

Ошлянська О.А., Вовк В.М.

Вплив вітаміну D₃ на частоту гострих респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Цимбаліста О.Л.

Внутрішньогрудні форми саркоїдозу у підлітків

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

Авраменко І.Ю.

Рідкісне поєднання вродженої вади серця з рабдоміомою серця

ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ

Слепов О.К., Пономаренко М.В.,

Скиба О.С., Шипот О.Г.

Успішна лапароскопічна гемінефруретеректомія у дівчинки з термінальним уретерогіднефрозом верхнього сегмента правої подвоєної нирки з ектопією устя сечоводу

Чорненко Є.М., Максименко А.В., Куркевич А.К.

Безпосередні і віддалені результати хірургічної аортальної вальвулопластики у дітей до року

PERINATOLOGY

PREVENTION OF PERINATAL LOSSES

52 *Lukianova I.S., Medvedenko G.F.,
Ivanova L.A., Tarasyuk B.A.*

Significance of ultrasound screening in late pregnancy to predict early detection of urgent conditions in newborns (based on the materials of own research)

57 *Davydova Yu.V.*

Prevention of impaired homocysteine metabolism and folic acid deficiency: importance for reducing the incidence of perinatal and somatic complications in women

NEWSLINE

PEDIATRICS

NEONATOLOGY

65 *Koliubakina L.V., Syvkiv I.I.*

Results of the substitutive enzymotherapy for lactase deficiency in preterm infants

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

69 *Vlasova O.V., Lastivka I.V.*

Effects of soil pollution with heavy metals on the congenital malformations development in children

73 *Tsymbalista O.L., Melnychuk L.V.*

Etiological diagnosis of pyelonephritis in children and the problem of antibiotic resistance of microorganisms

79 *Dudnyk V.M., Kutsak O.V.*

Contents of interleukins-4 and 6 in the serum of blood of children with bronchial asthma, dependence on the severity and level of the control of the diseases

83 *Oshlyanska O.M., Vovk V.M.*

Influence of vitamin D₃ on the frequency of acute respiratory diseases by children with undifferentiated connective tissue dysplasia

89 *Tsymbalista O.L.*

Intrathoracic forms of sarcoidosis in adolescents

CARDIORHEUMATOLOGY

95 *Avramenko I.Y.*

Rare combination of a congenital heart defect with a heart rhabdomyoma

PEDIATRIC SURGERY

103 *Slieпов O.K., Ponomarenko M.V.,*

Skyba O.S., Shypot O.G.

Successful laparoscopic heminephrurctomy in a girl with terminal ureterohydronephrosis of the upper segment of the right double kidney with ectopic ureteric orifice

108 *Chornenka Ye.M., Maksymenko A.V., Kurkevych A.K.*

Immediate and long-term outcomes of surgical aortic valvuloplasty in infants

Роль биохимических маркеров первого триместра гестации в прогнозировании акушерских и перинатальных осложнений

Стратификация риска возникновения патологии или прогрессирования уже имеющейся становится общепринятой практикой в современной медицине. В акушерстве и перинатологии с прогнозированием неблагоприятного неонатального или материнского исхода введены понятия беременности «низкого» или «высокого» риска.

Данная практика не отражает весь возможный спектр риска для всех беременных, имеет ограниченную пользу в группе первородящих.

Наиболее часто применяемым тестом в первом триместре беременности является первый скрининг фетальной анеуплоидии, то есть прогнозирование рождения ребенка с хромосомной аномалией.

На основе принципов, лежащих в основе выявления анеуплоидии, разработана стратегия скрининга с использованием набора биомаркеров для прогнозирования осложнений поздней беременности: преэклампсии, спонтанных преждевременных родов, гестационного диабета, задержки внутриутробного роста плода. Все четыре патологии в совокупности отвечают за значительную долю неблагоприятных перинатальных и материнских исходов.

Биомаркер — объективно измеренная и оцененная характеристика, отражающая нормальные или патогенные биологические процессы.

Способность на ранней стадии беременности прогнозировать более поздние осложнения гестации позволяет:

- провести раннее начало профилактической терапии с доказанной эффективностью для снижения риска неблагоприятного исхода, создать соответствующую модель антенатального наблюдения;
- определить уровень оказания перинатальной помощи;
- определить группу действительно «высокого риска» для проведения вмешательств, направленных на предотвращение или смягчение конкретных неблагоприятных последствий.

Акушерство — область медицины, в которой большое значение имеют исходы предыдущей беременности, что позволяет предсказать риски настоящей гестации.

Тем не менее, такая информация малопривлекательна для первой беременности, если она протекает с осложнениями, приводящими к значительной материнской и перинатальной заболеваемости, если не смертности. Прогноз

Таблица

Мультипараметрические тесты первого триместра для прогноза осложнений (%)

Осложнение	Автор	Биомаркеры	Уровень определения	Ложноположительные результаты
Преэклампсия	Poon et al., 2009	MF, MAP, Uta PI, PIGF и PAPP-A	93	5
	Park et al., 2013	MF, MAP, Uta PI и PAPP-A	91,7	10
	Scazzocchio et al., 2013	MF, MAP, Uta PI, PAPP-A и β hCG	80,8	10
Преждевременные роды	Greco et al., 2012	MF, CRL, и цервикометрия	54,8	10
Гестационный диабет	Maged et al., 2013	SHBG и CRP	74	24
	Nanda et al., 2011	MF, адипонектин, SHBG	74,1	20
Задержка роста плода	Karagiannis et al., 2011	MF, NT, PAPP-A, β hCG, MAP, Uta PI, PIGF, PP13 и ADAM12	73	10
	Poon et al., 2013	MF, Uta PI, MAP, PAPP-A и PIGF	55,5	10,9

Примечания: MF — материнские факторы; MAP — среднее артериальное давление; Uta PI: пульсатильный индекс на маточных артериях; PIGF: плацентарный ростовой фактор; PAPP-A: ассоциированный с беременностью плазменный протеин А; β hCG: бета-хориогонический гонадотропин человека; CRL: копчиково-теменной размер; SHBG: секс-гормон связывающий глобулин; CRP: С-реактивный протеин; NT: воротниковое пространство; PP13: плацентарный протеин 13; ADAM12: А дезинтегрин и металлопротеаза.

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

только на основе материнских факторов в этих случаях имеет ограниченную полезность. Например, для прогнозирования преэклампсии у первородящих алгоритм, включающий материнские факторы, такие как индекс массы тела, среднее артериальное давление и семейный анамнез, дает только 37% положительного прогноза и 10% ложноотрицательного. Поэтому необходимо разработать более сложные прогностические тесты для предположения неблагоприятного исхода беременности.

Аномальные уровни материнских сывороточных биомаркеров, оцененные при традиционном скрининге анеуплоидии, уже давно признаны статистически значимыми для оценки неблагоприятных акушерских исходов при эуплоидной беременности. Например,

связанный с беременностью белок плазмы А (РАРР-А) менее 0,42 кратного медианы (меньше 5-го центиля) в первом триместре имеет скорректированное отношение шансов 2,81 (95% ДИ 2,35–3,35) для низкого веса новорожденного (менее 5-го центиля). Но чувствительность метода составляет всего 12,23% с положительным прогнозирующим значением 9,5%. Мультипараметрическое тестирование — оценка нескольких параметров в комбинации (включая исходные материнские характеристики) — гораздо более информативно для достижения адекватной прогностической эффективности, как в случае комбинированного скрининга в первом триместре для анеуплоидии. В таблице представлены наиболее эффективные многопараметрические тесты для общих осложнений беременности.

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

Шановні колеги!

20-21 сентября 2018 года



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

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

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

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

Плануються до розгляду наступні питання:

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

Детальна інформація: http://www.aagu.com.ua/ru/news/conference_20-21.09.18.php

А.Ю. Лиманська^{1,2}, С.О. Дубров^{1,2}, Ю.В. Давидова^{1,3}

Сучасне лікування артеріальної гіпертензії відповідно до нових Європейських рекомендацій: ключові аспекти для вагітних

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

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

³ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):7-12; doi 10.15574/PP.2018.74.7

Висвітлено сучасні Європейські рекомендації (2018) щодо лікування артеріальної гіпертензії, в яких запропоновано нові цільові показники артеріального тиску, підвищено значення неофісних вимірів артеріального тиску, акцентовано увагу на менш консервативному лікуванні літніх хворих (артеріальний тиск <140–130/80 мм рт. ст.), а також на стратегію однієї таблетки, тобто призначення комбінованих препаратів, введено за необхідне лікування гіпертонічних кризів тільки внутрішньовенними препаратами. У лікуванні вагітних та при плануванні вагітності рекомендовано використання бета-адреноблокаторів.

У медичному арсеналі лікарів на сьогоднішній день є новий внутрішньовенний селективний β1-адреноблокатор ультракороткої дії для керованого контролю частоти серцевих скорочень і артеріального тиску Біблок (виробництва «Юрія-Фарм»). Титрований шлях введення дає змогу підібрати максимально безпечно та ефективно дозу препарату, завдяки ультракороткій дії можна досягти низької частоти і швидкої оборотності серйозних побічних ефектів після зниження дози або припинення введення препарату.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, вагітність, Європейські рекомендації, лікування, препарат Біблок.

Contemporary treatment for arterial hypertension according to new European Guidelines: key aspects for pregnant women

A.Yu. Lymanska^{1,2}, S.O. Dubrov^{1,2}, Yu.V. Davydova^{1,3}

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

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The modern European Guidelines (2018) on the treatment of hypertension, which propose new targets of blood pressure values, increase the importance of out-of-office BP measurements, focus on less conservative treatment of elderly patients (BP <140–130/80 mm Hg), as well as the strategy of one pill that means the administration of combination drugs, introduce the policy of hypertensive crises treatment only by using drugs administered by intravenous injection. In the treatment of pregnant and during the planning for pregnancy, the using of beta-blockers is recommended.

To date in the physicians' medical arsenal, there is a drug «Biblock» (manufactured by «Yuri-Farm»), which is a new intravenous selective β1-blocker of ultra-short action for the heart rate and blood pressure command control. The titrated route of administration makes it possible to select the safest and most effective dose of the drug, due to the ultrashort action it is possible to achieve a low frequency and rapid reversal of severe side effects after dose tapering or stopping of the drug taking.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, European Guidelines, treatment, Biblock.

Современное лечение артериальной гипертензии согласно новым Европейским рекомендациям: ключевые аспекты для беременных

А.Ю. Лиманская^{1,2}, С.О. Дубров^{1,2}, Ю.В. Давыдова^{1,3}

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

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

³ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

Освещены современные Европейские рекомендации (2018) по лечению артериальной гипертензии, в которых предложены новые целевые показатели артериального давления, повышено значение неофициальных измерений артериального давления, акцентировано внимание на менее консервативном лечении больных старшего возраста (артериальное давление <140–130/80 мм рт. ст.), а также на стратегии одной таблетки, то есть назначение комбинированных препаратов, введено как необходимое лечение гипертонических кризисов только внутривенными препаратами. В лечении беременных и при планировании беременности рекомендовано использование бета-адреноблокаторов.

В медицинском арсенале врачей на сегодняшний день имеется новый внутривенный селективный β1-адреноблокатор ультракороткого действия для управляемого контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления Библок (производства «Юрия-Фарм»). Титрованный путь введения позволяет подобрать максимально безопасную и эффективную дозу препарата, благодаря ультракороткому действию можно достичь низкой частоты и быстрой оборотности серьезных побочных эффектов после снижения дозы или прекращения введения препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, Европейские рекомендации, лечение, препарат Библок.

Артеріальна гіпертензія (АГ) ускладнює 7–10% вагітностей та є причиною зростання ризику акушерських і перинатальних ускладнень, у тому числі таких загрозливих, як смерть матері або дитини. Саме рівень артеріального тиску (АТ) під час вагітності чинить

прямий вплив на клінічний стан вагітних і плід. Слід зазначити, що передчасні пологи реєструються в 33% жінок із м'якою гіпертонією, порівняно з 62–70% у жінок із тяжкою формою захворювання, причому затримка внутрішньоутробного росту плода спостерігається

від 11% та 40% випадків відповідно до тяжкості захворювання [1, 3].

Слід зазначити, що ведення вагітності в жінок з АГ досі становить певний виклик для лікарів, які надають допомогу таким хворим. Насамперед це пояснюється певною суперечливістю за рахунок відсутності широко прийнятих стандартів лікування в цій клінічній ситуації, на відміну від рекомендацій щодо іншого гіпертензивного стану під час вагітності — преєклампсії. Існує багато різноманітних класифікацій, різні значення АТ вважаються показником для лікування, все це становить певні труднощі для мультидисциплінарної команди лікарів (акушер-гінекологів, кардіологів, анестезіологів-реаніматологів), які спільно проводять антенатальний, інтранатальний та постнатальний менеджмент вагітних і породіль з АГ [2, 3, 5].

Найоптимальнішим, на нашу думку, є мультидисциплінарний підхід до розробки стратегії ведення вагітності в жінок з АГ, який ґрунтується на індивідуальній стратифікації ризиків та створенні суворо персональної тактики антенатального менеджменту.

Лише за такого підходу можливо:

- розробити індивідуальну схему антигіпертензивної терапії, яка дає змогу перекрити патогенетичні чинники, характерні для гіпертензії, і такі, що пов'язані власне з вагітністю;

- розподілити пріоритети в прийнятті рішення щодо можливості пролонгування вагітності, враховуючи інтереси матері і плода;

- визначити місце, термін, варіант розродження, що дає змогу знизити ризик життєзгрозливих ускладнень для матері та новонародженого;

- розробити індивідуальний план спостереження в післяпологовому періоді та захисту репродуктивного і соматичного здоров'я жінок на інтерконцепційному підході.

Значним кроком уперед у наданні спеціалізованої допомоги жінкам фертильного віку та вагітним з АГ стали Європейські рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії, анонсовані 9 червня 2018 р. в Барселоні. Рекомендації розроблені Європейським товариством із гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) спільно з Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology, ESC). Дані рекомендації містять уніфіковані принципи діагностики та лікування АГ, критерії оцінки серцево-судинного ризику і рекомендації щодо його зниження — як щодо зміни способу життя, так і призначення лікарських засобів.

Автори рекомендацій підкреслили важливість узагальненого підходу до всіх хворих на АГ, тому що лише в Європі на АГ страждає понад 25% дорослого населення. Основна увага має бути звернена на лікування АГ і принципи контролю АТ у пацієнтів, що, за даними статистики, сьогодні становить певні проблеми.

Слід зазначити, що нові рекомендації значно доповнюють розділ лікування АГ: медикаментозна терапія пропонується додатковим групам пацієнтів, цільові показники АТ, спрямовані на лікування, нижчі, ніж у минулому, і, крім того, комбінована терапія в даний час визнана найбільш ефективною стратегією первинного лікування в більшості пацієнтів.

Враховуючи, що АГ у пацієнта — це ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, значна увага в рекомендаціях приділена факторам ризику, які є тригером виникнення серцево-судинних ускладнень на тлі АГ.

Таким чином, до факторів, що підвищують серцево-судинний ризик у хворих з АГ, належать стать (у чоловіків більше, ніж у жінок), вік, куріння (в минулому або в теперішній час), рівні загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів високої щільності, рівні сечової кислоти, цукровий діабет, ожиріння, сімейний анамнез ранніх серцево-судинних подій (чоловіки до 55 років, жінки до 65 років), ранній дебют АГ у батьків або інших родичів, рання менопауза, малорухливий спосіб життя, психічні та соціально-економічні впливи, частота серцевих скорочень (ЧСС) >80 у спокої.

Фактори, що підвищують серцево-судинний ризик у хворих з АГ (за безсимптомних уражень органів-мішеней): пульсовий тиск (у літніх >60 мм рт. ст.), швидкість пульсової хвилі (каротидні артерії — стегнові артерії) >10 м/с, гіпертрофія лівого шлуночка (за даними електрокардіограми або ехокардіограми), мікроальбумінурія або підвищення співвідношення альбумін / креатинін, хронічна хвороба нирок із помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) >30–60 мл/хв/1,73 м² або з тяжким зниженням ШКФ >30 мл/хв/1,73 м², тяжка ретинопатія (геморагії, ексудати, набряк сосочка).

За наявності серцево-судинних захворювань і АГ факторами, що підвищують ризик смерті, є цереброваскулярна хвороба: ішемічний та геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака; ішемічна хвороба серця: інфаркт міокарда, стенокардія, ревазуляризація; візуалізація атеросклеротичної бляшки;

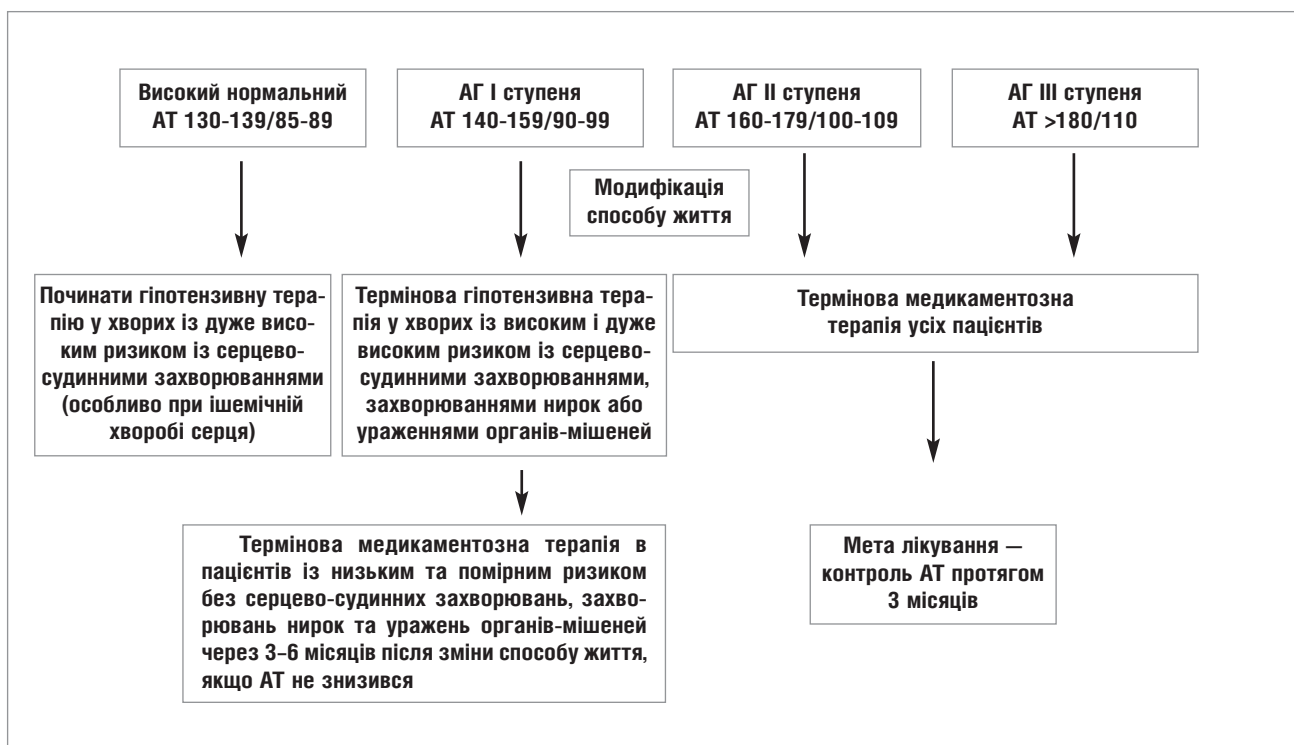


Рис. 1. Початок гіпотензивної терапії при різних висхідних значеннях артеріального тиску

серцева недостатність (у тому числі зі збереженою функцією лівого шлуночка); атеросклероз периферичних артерій, фібриляція передсердь.

Щодо зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань у хворих з АГ, крім гіпотензивної терапії, доцільним є призначення статинів пацієнтам із помірним і високим ризиком, а також із захворюваннями серцево-судинної системи. **Навіть після досягнення цільових показників АТ статини (додатково) на 1/3 знижують ризик виникнення інфаркту та на 25% — ризик інсульту.**

Антиагрегантна терапія рекомендована для вторинної профілактики у хворих з АГ, але не доцільна для первинної профілактики (тобто у хворих без серцево-судинних захворювань).

Мета гіпотензивної терапії (цільовий офісний АТ): зниження АТ до 130/80 мм рт. ст., але не менше 120/70 мм рт. ст. у пацієнтів віком 18–65 років з ізольованою АГ, також у поєднанні з цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця та інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі (рівень доказовості ІА); при поєднанні АГ і хронічної хвороби нирок — цільові показники АТ <140 до 130/80 мм рт. ст. У хворих старшої вікової групи (65–79) та від 80 років — цільові показники АТ <140 до 130/80 мм рт. ст. (рівень доказовості ІА). Цільові показники діастолічного АТ в усіх пацієнтів з АГ незалежно від показника ризику

і наявності супутніх захворювань <80 мм рт. ст. (рівень доказовості ІаВ).

У 2018 р. опубліковано рекомендації Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії при вагітності (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy — ISSHP). У них наведено нові дані щодо етіології гіпертензивних розладів при вагітності, зроблено акцент на тому, що преєклампсія — синдром, під час якого органами-мішенями стають життєво важливі системи та органи, преєклампсія — це набагато більше, ніж гіпертензія, але перенесена преєклампсія становить ризик повторення ситуації гіпертензія-протеїнурія під час наступної вагітності, крім того, стає фактором ризику раннього виникнення захворювань серцево-судинної системи в майбутньому жінки, яка перенесла її під час вагітності [3].

У клініці екстрагенітальної патології вагітні з неускладненою АГ потребують особливої уваги, тому що лікування підвищеного тиску розпочинається з перших тижнів вагітності, а нерідко пацієнти продовжують застосовувати препарати, протипоказані під час вагітності у зв'язку з їх ембріофетотоксичною і тератогенною дією на плід.

Саме ці препарати (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту — ІАПФ, блокатори ренін-ангіотензину — БРА, сартани) рекомендовані і є ефективними в лікуванні АГ у нева-

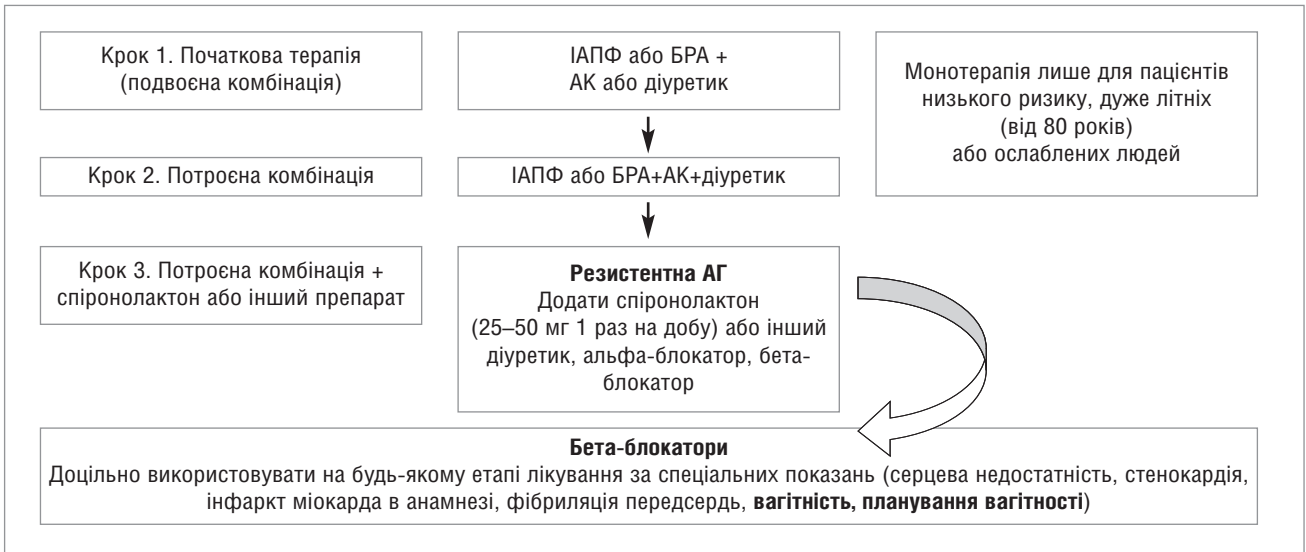


Рис. 2. Стратегія медикаментозного лікування неускладненої артеріальної гіпертензії

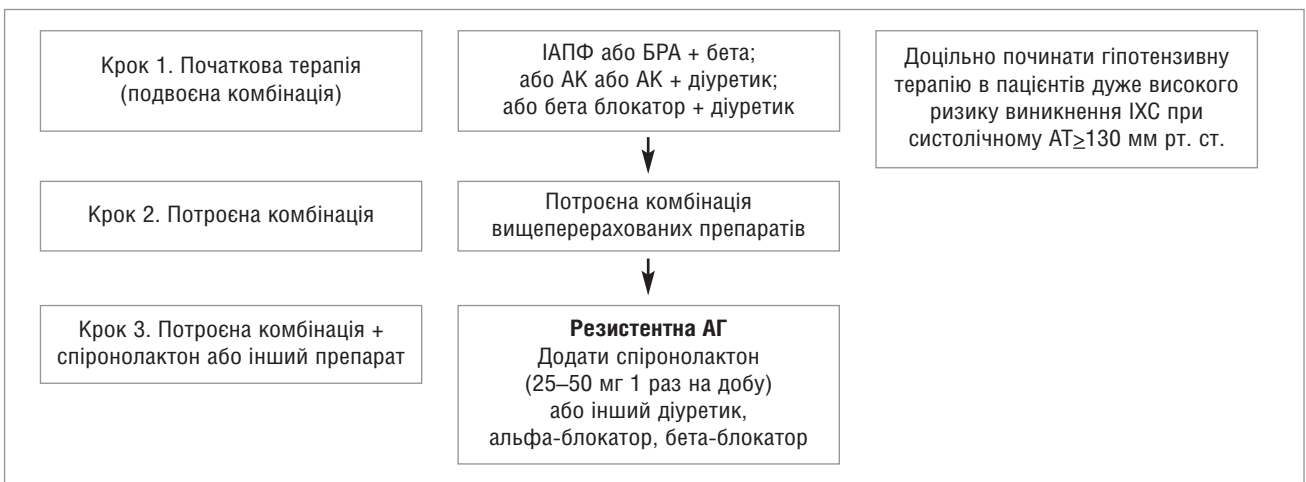


Рис. 3. Стратегія медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС)

гітних і потребують заміни після настання вагітності.

Дуже важливо, що в нових Європейських рекомендаціях із лікування АГ бета-блокатори не є препаратами першої лінії в невагітних, але одним із показань до їх використання є вагітність і планування вагітності. Цей пункт у рекомендаціях ставить крапку в дискусії щодо протипоказань і доцільності призначення бета-блокаторів під час вагітності.

З урахуванням значного відсотка пацієнтів з ішемічною хворобою серця, а останнім часом і серед вагітних жінок (інфаркт міокарда, постінфарктний кардіосклероз), слід враховувати особливості лікування АГ у хворих на тлі ІХС.

Суттєвого значення набуває лікування АГ у поєднанні з хронічною хворобою нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та наявність / відсутність протеїнурії). На сьогоднішній день вагітні

з гломерулонефритом із гіпертензивною стадією, як проявом хронічної хвороби нирок, потребують підвищеної уваги у зв'язку з необхідністю диференціювати прояви хронічної хвороби нирок із прееклампсією та необхідністю якнайраніше отримати контроль над АГ для зменшення ризику перинатальних (дистрес, затримки внутрішньоутробного розвитку плода), акушерських і серцево-судинних ускладнень.

Слід зазначити, що петльові діуретики показані при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м².

Значну увагу в сучасному лікуванні АГ потрібно звернути на те, що починати необхідно з двокомпонентної терапії (за винятком пацієнтів низького ризику, дуже літніх (від 80 років) та ослаблених людей), а також на стратегію однієї таблетки (фіксовані комбінації препаратів) для поліпшення комплаєнсу.

На жаль, часто в клініці екстрагенітальної патології лікарі стикаються з АГ, резистентною до традиційного лікування. За останніми рекомендаціями, в разі резистентності до лікування слід додавати до базової терапії спіронолактон або в разі наявності побічної дії, призначати амлорид, високі дози тіазидних/петльових діуретиків та бета- і альфа-блокатори.

За рекомендаціями, лікування гіпертензивних кризів (АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст.) необхідно проводити тільки внутрішньовенними препаратами. На сьогоднішній день серед гіпотензивних препаратів у медичному арсеналі лікарів є новий внутрішньовенний адреноблокатор Біблок (виробництва «Юрія-Фарм»).

Це селективний β_1 -адреноблокатор ультракороткої дії для керованого контролю ЧСС і АТ.

Відсутність внутрішньої симпатоміметичної активності, початок терапевтичної дії в перші 2 хвилини після введення, швидка елімінація, що не залежить від стану функції печінки і нирок, лінійність фармакокінетики дають змогу використовувати його в невідкладній терапії АГ [4, 6].

Клінічний випадок

Вагітна Г., 32 роки, госпіталізована до клініки в 25 тижнів вагітності з діагнозом «Системний червоний вовчак, хронічний перебіг, активна фаза, II ступінь активності з ураженням шкіри, нирок (люпус-нефрит)». Хвора переведена до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» із регіонарного перинатального центру. За даними останніх досліджень, протеїнурія — 35 г/л, протеїнемія — 43 г/л, тромбоцитопенія, анемія. Артеріальний тиск на момент госпіталізації дорівнював 190/100 мм рт. ст. У зв'язку з достроковим родорозрішенням необхідно було стабілізувати стан жінки перед операцією кесаревого розтину. У реанімаційному відділенні ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» вагітній призначили препарат Біблок (виробництва «Юрія-Фарм») внутрішньовенно в дозі 500 мкг/кг/хв протягом 1 хвилини для отримання швидкої дії. У подальшому протягом 5 хвилин шляхом титрування препарат вводили хворій до досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Об'єм інфузії вираховували залежно від маси пацієнтки та швидкості гіпотензивного ефекту. Через 2–3 хвилини від початку введення препарату відмітили зниження АТ $< 160/90$ мм рт. ст., з подальшим гіпотензивним ефектом ($< 145/85$ мм рт. ст.) протягом

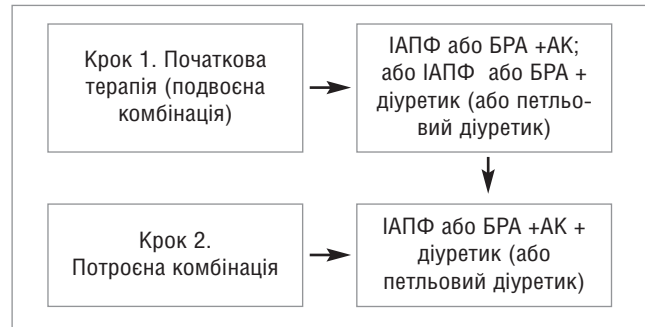


Рис. 4. Стратегія медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії в поєднанні з хронічною хворобою нирок (ХХН)

наступних трьох хвилин титрованого внутрішньовенного введення препарату. Під час введення дещо зменшилася ЧСС у жінки до 65–60 ударів на хвилину, що швидко минуло після припинення введення препарату Біблок. Слід зазначити, що завдяки препарату Біблок стан жінки стабілізувався, що дало змогу провести дострокове розродження шляхом операції кесаревого розтину з подальшим спеціальним лікуванням основного захворювання жінки та уникнути материнської смертності.

Висновки

У сучасних Європейських рекомендаціях (2018) щодо лікування АГ запропоновано нові цільові показники АТ, підвищено значення неофісних вимірів АТ, акцентовано менш консервативне лікування літніх хворих (АТ $< 140-130/80$ мм рт. ст.), а також на стратегію однієї таблетки, тобто призначення комбінованих препаратів, введено за необхідне лікування гіпертонічних кризів тільки внутрішньовенними препаратами.

У лікуванні вагітних та при плануванні вагітності рекомендовано використання бета-адреноблокаторів.

У медичному арсеналі лікарів на сьогоднішній день є новий внутрішньовенний селективний β_1 -адреноблокатор ультракороткої дії для керованого контролю ЧСС і АТ Біблок (виробництва «Юрія-Фарм»). Титрований шлях введення дає змогу підібрати максимально безпечну та ефективну дозу препарату, завдяки ультракороткій дії можна досягти низької частоти і швидкої оборотності серйозних побічних ефектів після зниження дози або припинення введення препарату.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Task Force on Hypertension in Pregnancy Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 122 (5):1122–1131.
2. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. (2014). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 348: 2301.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA et al. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy. ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice, Hypertension. 72: 24–43, Originally published June 13, 2018.
4. Krumpal G, Domanovits H, Stix G, Heinz G. (2012). Esmolol in Cardiology. *Emergency and Critical-Care Medicine Journal fur Kardiologie — Austrian Journal of Cardiology.* 19 (Supplementum A): 2–8.
5. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L et al. (2014). The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 4 (2): 97–104.
6. Wiest DB, Haney JS. (2012, Jun. 1). Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clin. Pharmacokinet.* 51 (6): 347–356. doi: 10.2165/11631590-000000000-00000.

Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., вед. н. с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Дубров Сергей Александрович — д.мед.н., проф. каф. анестезиологии и интенсивной терапии НМУ имени А.А. Богомольца, президент Ассоциации анестезиологов Украины. Адрес: г. Киев, ул. Соломянская, 17; тел. (044) 249-78-23.

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 17.01.2018 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.36-002-053.2:612.015.6

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

Современные взгляды на диагностику и лечение плацентарной дисфункции

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):13-18; doi 10.15574/PP.2018.74.13

Цель — изучить состояние фетоплацентарной системы у женщин во II и III триместрах беременности с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), осложненными плацентарной дисфункцией; оценить эффективность проведенной терапии дисфункции плаценты.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе II клиники Ташкентской медицинской академии. В основную группу включены 60 женщин во II и III триместрах беременности с хроническими заболеваниями, осложненными плацентарной дисфункцией (проспективный анализ), в контрольную — 20 женщин с физиологически протекающей беременностью во II и III триместрах. Методы исследования: общеклинические, лабораторные исследования, которые входят в стандарты обследования беременных женщин в стационаре.

Результаты и выводы. Установлено, что своевременное введение в стандартную терапию препаратов L-аргинина позволяет предотвратить преждевременное созревание плаценты на 2,1%; при этом очаги некроза в плацентарной ткани образуются в 2 раза реже; признаки гипоксии — в 10 раз реже; очаги фиброза и дистрофические изменения — соответственно в 3,7 и 2,5 раза реже. Применение препарата положительно отразилось на перинатальных исходах в основной группе по сравнению с группой, не получавшей L-аргинин.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, хроническая анемия, хронический пиелонефрит, лечение, L-аргинин.

Modern views on the diagnosis and treatment of placental dysfunction

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

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

Objective: to investigate fetoplacental system in women in II and III trimesters of pregnancy with chronic diseases (anaemia + pyelonephritis) complicated by placental dysfunction; to evaluate the efficiency of ongoing therapy for placental dysfunction.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the 2nd clinic of the Tashkent Medical Academy. The main group included 60 women in the II and III trimesters of pregnancy with chronic diseases complicated by placental dysfunction (prospective analysis), in the control group 20 women in the II and III trimesters of pregnancy with a physiological course were enrolled. Methods of research: general clinical, laboratory tests, which are part of the examination standards of pregnant women in the medical settings.

Results and conclusions. It was established that the timely addition of L-arginine preparations to the routine treatment can prevent premature placental maturation by 2.1%; in such case the foci of necrosis in the placental tissue formed twice less commonly; the signs of hypoxia were observed 10-fold less often; and the centres of a fibrosis and dystrophic changes — in 3.7 and 2.5 times less often, respectively. The use of the drug positively affected the perinatal outcomes in the main group as compared to the group that was not administered L-arginine.

Key words: placental dysfunction, chronic anaemia, chronic pyelonephritis, treatment, L-arginine.

Сучасні погляди на діагностику та лікування плацентарної дисфункції

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

Ташкентська медична академія, Узбекистан

Мета — вивчити стан фетоплацентарної системи в жінок у II і III триместрах вагітності з хронічними захворюваннями (анемія + піелонефрит), ускладненими плацентарною дисфункцією; оцінити ефективність проведеної терапії дисфункції плаценти.

Пацієнти та методи. Дослідження виконано на базі II клініки Ташкентської медичної академії. До основної групи включено 60 жінок у II і III триместрах вагітності з хронічними хворобами, ускладненими плацентарною дисфункцією (проспективний аналіз), до контрольної — 20 жінок у II і III триместрах вагітності із фізіологічним перебігом. Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні дослідження, які входять до стандартів обстеження вагітних жінок у стаціонарі.

Результати та висновки. Встановлено, що своєчасне введення до стандартної терапії препаратів L-аргініну дає змогу попередити передчасне дозрівання плаценти на 2,1%; при цьому вогнища некрозу в плацентарній тканині утворюються удвічі рідше; ознаки гіпоксії — у 10 разів рідше; вогнища фіброзу та дистрофічні зміни — відповідно у 3,7 і 2,5 рази рідше. Застосування препарату позитивно позначилося на перинатальних наслідках в основній групі порівняно з групою, яка не отримувала L-аргінін.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, хронічна анемія, хронічний піелонефрит, лікування, L-аргінін.

Актуальность

Клинические проявления плацентарной дисфункции предопределены двумя обстоятельствами: 1) недостаточная инвазия трофобласта в спиральной артерии матки — нарушение плацентарного кровотока — нарушение питания плода — синдром задержки развития плода; 2) снижение биосинтеза оксида азота и простаглицина в маточном и плодово-

во-плацентарном кровообращении — спазм сосудов — разграничение материнского кровотока и фетального. В физиологических условиях синтез NO происходит из L-аргинина (полунезаменимой аминокислоты) с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase — NOS). При дисфункции эндотелий приобретает атерогенные свойства со склонностью к сосудосуживающим реакциям, тромбофилии,

в кровотоке устремляются молекулы адгезии, ростовые факторы, повышается воспалительная и оксидативная активность сыворотки крови [1, 2, 3]. Несмотря на интенсивное применение новейших методов диагностики и лечения, плацентарная недостаточность является ведущей причиной высокого уровня заболеваемости и смертности среди детей не только в перинатальном периоде, но и на этапах последующего развития. Поэтому проблема плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода приобретает не только клиническую, но и социальную значимость [4, 5].

Так, сохранить желанную беременность, осложненную плацентарной дисфункцией при наличии у женщины хронической анемии и пиелонефрита, удается практически в 90% случаев. Тем не менее, своевременная профилактика и лечение L-аргинином такого осложнения хронических заболеваний, как плацентарная дисфункция, позволяют повысить эффективность профилактики синдром задержки развития плода, а также увеличит шанс рождения здорового малыша.

Цель исследования — изучить состояние фетоплацентарной системы у беременных во II и III триместрах с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), осложненными плацентарной дисфункцией; оценить эффективность проведенной терапии дисфункции плаценты.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе II клиники Ташкентской медицинской академии в период с сентября 2016 г. по декабрь 2017 г. В основную группу включены 60 женщин во II и III триместрах беременности с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), осложненными плацентарной дисфункцией (проспективный анализ); в контрольную — 20 беременных женщин с физиологически протекающей беременностью во II и III триместрах (без нарушений маточно—плодово—плацентарного кровотока).

Методы исследования: общеклинические, лабораторные исследования, которые входят в стандарты обследования беременных женщин в стационаре.

Инструментальное исследование: ультразвуковое исследование (УЗИ), цветное доплеровское картирование с доплерометрией сосудов маточно—плацентарно—плодовой системы во II—III триместрах беременности. Патомор-

фологическое исследование плаценты в послеродовом периоде.

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

Результаты исследования и их обсуждение

В проспективном исследовании все беременные женщины были разделены на три группы. Основную группу (32 женщины) и группу сравнения (28 женщин) составили беременные с плацентарной дисфункцией, развившейся на фоне сочетания хронических заболеваний (анемия + пиелонефрит). Отличием основной группы от группы сравнения было введение L-аргинина (Тивортин) в стандартную терапию.

Тивортин (L-аргинин) компании «Юрия-Фарм» (Украина) назначали в объеме 100 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 7 дней, в дальнейшем при амбулаторном ведении продолжали Тивортин аспарат по 20 мл в сутки *per os* 20 дней.

Контрольную группу составили 20 здоровых беременных женщин без нарушений маточно—плодово—плацентарного кровотока.

Средний возраст в основной группе составил $25,3 \pm 5,2$ года, в группе сравнения $26,9 \pm 3,84$ года, в контрольной группе — $26,45 \pm 5,76$ года. Большинство беременных в каждой группе были в возрасте 21–29 лет.

Количество первобеременных в основной группе и группе сравнения было практически одинаковым — соответственно 31,8% и 33,3%, тогда как в контрольной группе — всего 20%. Наибольшее число повторобеременных женщин с репродуктивными потерями в анамнезе отмечалось в группе сравнения, в основной группе было на 16,7% меньше таких беременных, а в контрольной группе — в 9,5 раза меньше, чем в основной, и в 14,3 раза меньше, чем в группе сравнения.

Следовательно, соотношение перво- и повторобеременных женщин в исследуемых группах было практически одинаковым. При этом в основной группе количество повторобеременных с репродуктивными потерями в анамнезе было в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения, а в контрольной группе — соответственно в 14,3 раза.

Из анамнеза перенесенных заболеваний видно, что беременные основной группы в 1,8

и 1,7 раза чаще болели детскими инфекциями, чем в контрольной группе и группе сравнения соответственно. Вирусный гепатит перенесла почти треть беременных в каждой группе.

Анализ акушерского анамнеза засвидетельствовал следующее: у беременных основной группы перинатальный анамнез отягощен в 2,7 раза чаще, чем в контрольной. Наиболее частой причиной репродуктивных потерь в основной группе был самопроизвольный выкидыш. Так, самопроизвольные выкидыши до 12 недель наблюдались в 13,6% случаев, после 12 недель — у 9,1% пациенток, а в контрольной группе — у 20% исследуемых женщин. Случаи родового разрыва плодных оболочек, преждевременные роды, антенатальная гибель плода встречались только в основной группе.

Таким образом, беременные основной группы с плацентарной дисфункцией имели наиболее отягощенный акушерский и перинатальный анамнез.

Изучение гинекологического анамнеза беременных женщин показало, что частота встречаемости гинекологических заболеваний в исследуемых группах крайне низкая, и указанные патологии практически не влияют на течение данной беременности. При этом течение данной беременности имеет огромное значение для роста и развития плода, также влияет на качество жизни беременной женщины.

Из выше приведенных данных видно, что у всех беременных с плацентарной дисфункцией после 22 недель гестации возникала угроза преждевременных родов, тогда как в контрольной группе зафиксировано всего 5% случаев.

Фетометрия имеет большое значение для оценки роста плода, уточнения срока беременности и выявления многих пороков развития. Гестационный срок по данным фетометрии во II триместре установлен с точностью 3–5 дней, в III триместре — 5–7 дней.

Фетометрические параметры мы определяли у беременных с плацентарной дисфункцией, развившейся на фоне сочетания хронического пиелонефрита и анемии, в схему терапии которых входил L-аргинин.

Анализ полученных данных показал, что в начале исследования в основной группе не выявлено достоверное отставание бипариетального размера (БПР) головки и окружности живота (ОЖ) плода, тогда как в сроке 25–27 недель длина кости бедра (ДБ) плода составила $47,33 \pm 2,08$ мм, что по сравнению с

ДБ плода в контрольной группе ($52 \pm 3,08$ мм) на 9,04% меньше ($p < 0,05$). В доношенном сроке после терапии L-аргинином достоверная разница не установлена. В то же время у женщин, получавших Тивортин в сроке 30–31 неделя, в доношенном сроке беременности отмечалось достоверное ($p < 0,05$) отставание БПР и ОЖ плода на 4,7% и 6,8% соответственно.

Следовательно, своевременное начало терапии нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока во II триместре эффективнее, чем в III триместре.

Данные биометрии плода у беременных группы сравнения засвидетельствовали, что в начале исследования не выявлены достоверные отклонения в обязательных параметрах биометрии (БПР, ДБ, ОЖ), тогда как в конце исследования при доношенном сроке гестации у женщин с плацентарной дисфункцией, получавших исключительно стандартную терапию, отмечено достоверное отставание ОЖ плодов, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, независимо от срока начала стандартной терапии анемии и пиелонефрита. Так, в сроке 25–27 недель гестации ОЖ в группе сравнения составила $327,63 \pm 12,84$ мм, в 28–29 недель — $322 \pm 4,97$ мм, в 30–31 неделю — $338 \pm 17,35$ мм, тогда как в контрольной группе в 25–27 недель — $357,55 \pm 13,7$ мм, что на 8,4% больше ($p < 0,001$), в 28–29 недель $339 \pm 12,57$ мм, что на 5% больше ($p < 0,05$), в 30–31 неделю — $363,25 \pm 13,7$ мм, что на 6,9% больше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Сравнение биометрических параметров плода беременных женщин в группе сравнения, получавших стандартную терапию в сроке 25–27 недель и 28–29 недель беременности, с параметрами фетометрии беременных женщин в основной группе, в стандартную терапию которых был введен Тивортин, показало достоверное уменьшение ОЖ плода в группе сравнения при доношенном сроке гестации на 5,9% ($p < 0,05$ после лечения в 25–27 недель) и на 5,3% ($p < 0,01$ после лечения в 28–29 недель).

По результатам данного исследования можно сделать заключение, что женщинам с нарушениями маточно-плодово-плацентарного кровотока, независимо от того наличия/отсутствия во II–III триместрах гестации достоверных данных об отставании роста плода, в стандартную терапию необходимо вводить L-аргинин с целью профилактики ограничения роста плода.

Также диагностически важным является оценка объема амниотической жидкости. Изменение объема околоплодных вод (полигидрамнион или же олигогидрамнион) сочетается с увеличением частоты встречаемости нарушений развития плода, которые зачастую связаны с наличием хронических заболеваний у матери, развитием заболеваний плода, наличием у него разнообразных врожденных пороков и хромосомных аномалий.

В начале исследования наличие гиперэхогенной взвеси в амниотической жидкости, помутнение околоплодных вод (ОПВ) в группе сравнения не выявлено. В основной же группе помутнение ОПВ наблюдалось у 22,7% беременных жен-

щин, тогда как в доношенном сроке гестации помутнение ОПВ в группе сравнения (61,1%) встречалось на 2,01% чаще, чем в основной (59,09%). В основной группе в начале исследования многоводие встречалось в 18%, маловодие — в 5%, а в доношенном сроке гестации маловодие отмечалось в 27,3% случаев. Что касается группы сравнения, то к концу исследования у 66,7% беременных женщин (в 2,5 раза чаще, чем в основной группе) наблюдалось маловодие.

Плацента приобретает свою эхографическую картину в начале II триместра беременности. В течение II и III триместра беременности толщина плаценты составляет 2–3,6 см. Уменьшение менее 2 см расценивается как

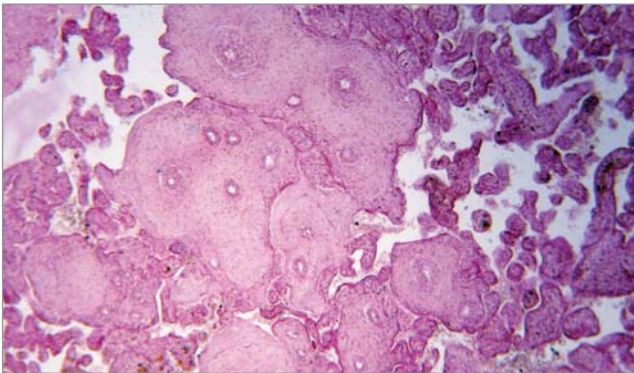


Рис. 1. Склероз стволовых и промежуточных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10x20 (Р. №218)

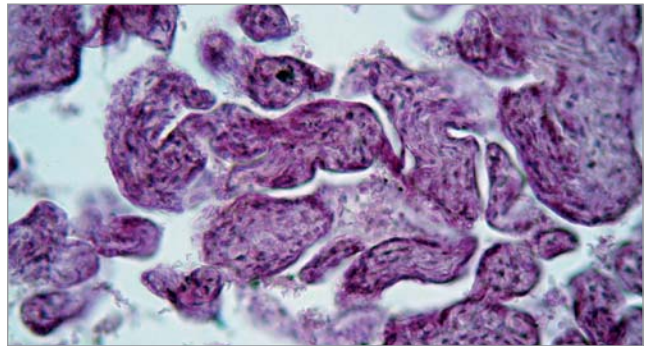


Рис. 2. Терминальные ворсины хориона бессосудистые, склерозированы, в отдельных — отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (Р. №218)

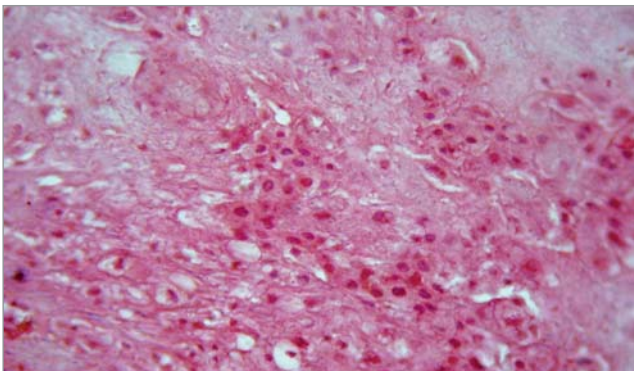


Рис. 3. Вакуольная дистрофия децидуальных клеток с некрозами. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (С. № 990)

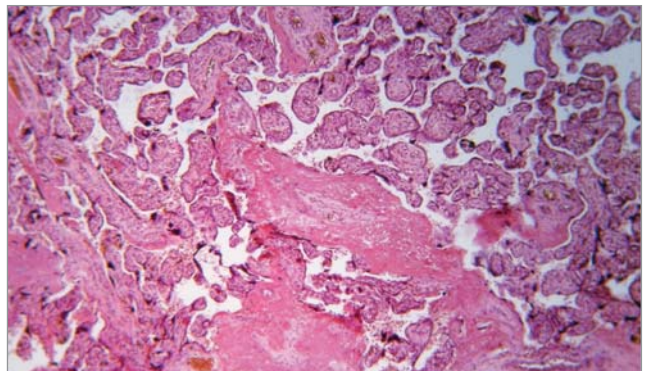


Рис. 4. Очаги фибриноидного некроза в хорионе. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 20x20 (С. № 396)

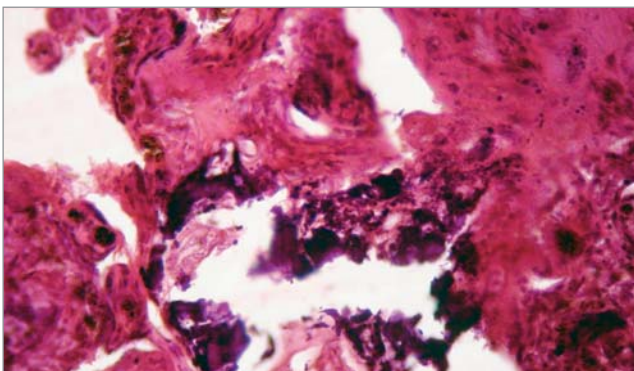


Рис. 5. Склероз ворсин, очаг петрификации. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (Ш. №891)

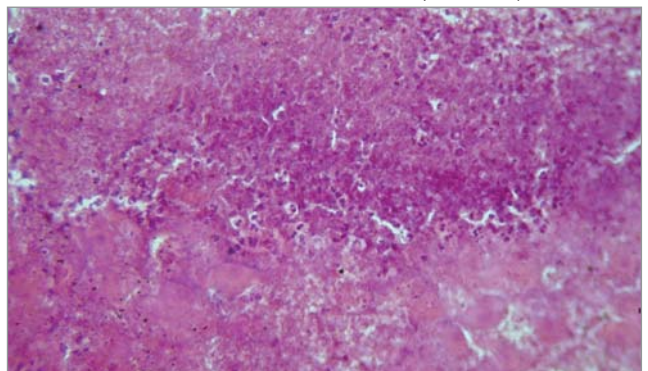


Рис. 6. Некроз децидуальной ткани с воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (М. 1844)

гипоплазия, увеличение более 4 см — как гиперплазия.

По результатам плацентометрии, в основной группе преждевременное старение плаценты наблюдалось в 77,3%, также в 4,5% отмечались кисты плацентарной ткани. В группе сравнения преждевременное созревание плаценты встречалось в 38,9%, что в 2 раза реже по сравнению с основной группой. В доношенном сроке гестации гиперплазия плацентарной ткани и ее отечность в основной группе определялась в 5,46 раза чаще (27,3%), чем в контрольной (5%), и в 3,3 раза реже, чем в группе сравнения (88,9%), тогда как в начале исследования увеличение толщины плаценты более чем на 4 см отмечалось только в основной группе и составляло 36,4%.

По вышеприведенным данным, при отсутствии коррекции плацентарной дисфункции препаратами L-аргинина состояние чистоты и количества ОПВ, а также состояние плацентарной ткани имеет тенденцию к ухудшению, что, в свою очередь, может негативно отразиться на состоянии плода и свидетельствует о прогрессировании нарушения маточно—плодово—плацентарного кровотока. Своевременная терапия уменьшает отек плацентарной ткани и тем самым нормализует клиренс амниотической жидкости.

Для более достоверного изучения доплерометрических показателей все беременные женщины были разделены на подгруппы в зависимости от срока гестации при первичном исследовании: «а»-подгруппа — 25–29 недель; «б»-подгруппа — 30–34 недели.

Перед родоразрешением повторно проводилось доплерометрическое исследование, позволяющее оценить эффективность проведенной терапии в основной группе и группе сравнения, а также оценить изменения в динамике в контрольной группе.

Динамические доплерометрические исследования, проведенные в 25–29, 30–34, 37–40 недель нормально протекающей беременности, свидетельствуют о том, что происходит постепенное снижение резистентности маточных артерий к доношенному сроку гестации. Изучение индекса резистентности в артерии пуповины показывает, что к доношенному сроку происходит его достоверное ($p < 0,05$) снижение, тогда как индекс резистентности среднемозговой артерии достоверно ($p < 0,05$) увеличивается к 37–40 неделям.

Таким образом, при физиологическом течении беременности к концу III триместра происхо-

дит повышение кровотока в маточных артериях и артерии пуповины по сравнению со II триместром гестации, а усиленное кровообращение в средней мозговой артерии во II триместре снижается к доношенному сроку гестации.

Результаты доплерометрии основной группы у беременных с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), получавших Тивортин дополнительно к стандартной терапии, показали: в «а»-подгруппе, получавшей L-аргинин в 25–29 недель беременности, происходило достоверное снижение индекса резистентности в 25–29 недель в артерии пуповины ($p < 0,01$) с $0,68 \pm 0,09$ до $0,58 \pm 0,05$ в доношенном сроке гестации, снижение индекса резистентности маточной артерии ($p < 0,05$) с $0,58 \pm 0,16$ до $0,43 \pm 0,08$. Также наблюдалось достоверное снижение кровотока в средней мозговой артерии ($p < 0,05$), индекс резистентности в 25–29 недель гестации равнялся $1,05 \pm 0,23$, в 37–40 недель — $1,27 \pm 0,19$. В «б»-подгруппе, получавшей L-аргинин в 30–34 недели беременности, отмечалось достоверное снижение индекса резистентности маточной артерии с $0,55 \pm 0,16$ в 30–34 недели до $0,39 \pm 0,1$ перед родоразрешением ($p < 0,01$) и достоверное ($p < 0,05$) увеличение индекса резистентности средней мозговой артерии с $0,88 \pm 0,29$ в 30–34 недели до $1,13 \pm 0,25$ в 37–40 недель.

Анализ результатов доплерометрии в основной группе беременных с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), получавших Тивортин дополнительно к стандартной терапии, не выявил достоверных отличий от результатов исследования в контрольной группе при физиологическом течении беременности.

Результаты оценки маточно—плодово—плацентарного кровотока в динамике у беременных с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), получавших исключительно стандартную терапию, показали достоверно ($p < 0,05$) резкое повышение индекса резистентности маточных артерий в 2 и более раза с $0,26 \pm 0,21$ и $0,23 \pm 0,02$ в 30–34 недели до $0,65 \pm 0,22$ и $0,6 \pm 0,24$ соответственно в доношенном сроке, и, как следствие, происходило снижение кровотока в маточных сосудах, что негативно отражалось на внутриутробном развитии плода.

Для верификации полученных результатов мы провели гистоморфологические исследования в изучаемых родильниц.

Гистологически и морфометрически в плацентарной ткани родильниц с сочетанием хро-

нических заболеваний (анемия + пиелонефрит) выявлены характерные нарушения созревания плаценты и воспалительные изменения. В плаценте обнаружены очаги ишемии и кровоизлияний, отложения фибриноида, а в строме терминальных ворсин — фиброз, очаговые отложения солей извести, локальные сужения артериальных сосудов вплоть до их облитерации. Также выявлены множественные дистрофические изменения, очаговые некрозы децидуальных клеток, чередующиеся с воспалительной инфильтрацией ткани. В терминальных ворсинах хориона, наряду с лейкоцитарной инфильтрацией и отеком стромы, отмечены дистрофия и десквамация хориального эпителия, некроз части ворсин. Подобные изменения в материнской и плодовой частях плаценты обуславливают нарушения ее функции, а степень влияния их на состояние плода зависит от сохранности и характера компенсаторно-приспособительных реакций. Так, при наличии необратимых изменений в плацентарной ткани

во II и III триместре беременности необходимо правильно подобрать терапию, направленную на поддержание компенсаторно-приспособительных механизмов, от которых напрямую зависит состояние плода (рис. 1–6).

Выводы

По итогам проведенного нами анализа и сопоставления клинических и морфологических изменений установлено, что своевременное добавление к стандартной терапии препаратов L-аргинина предотвращает преждевременное созревание плаценты на 2,1%; при этом очаги некроза в плацентарной ткани образуются в 2 раза реже; признаки гипоксии — в 10 раз реже; очаги фиброза и дистрофические изменения — соответственно в 3,7 и 2,5 раза реже. Применение препарата положительно отразилось на перинатальных исходах в основной группе по сравнению с группой, не получавшей L-аргинин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бербец АН. (2013, 7–8 мая). Дисфункция плаценты у женщин с невынашиванием. Проблемы и перспективы развития современной медицины. Гомель. 5; 3: 57–59.
2. Коноводова ЕН, Якунина НА. (2010). Железodefицитные состояния и беременность. РМЖ. Мать и дитя. 18; 19: 1174.
3. Кузьмин ВН. (2011). Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. Лечащий врач. 3: 50–54.
4. Кулаков ВИ, Гуртовой БЛ, Емельянова АИ. (2005). Некоторые научно-практические итоги по диагностике и лечению пиелонефрита беременных и родильниц. Акушерство и гинекология. 6.
5. Лазарева ГА, Хурасева АБ, Клычева ОИ. (2014). Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 18 (189); 27: 5–9.

Сведения об авторах:

Каримов А.Х. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.

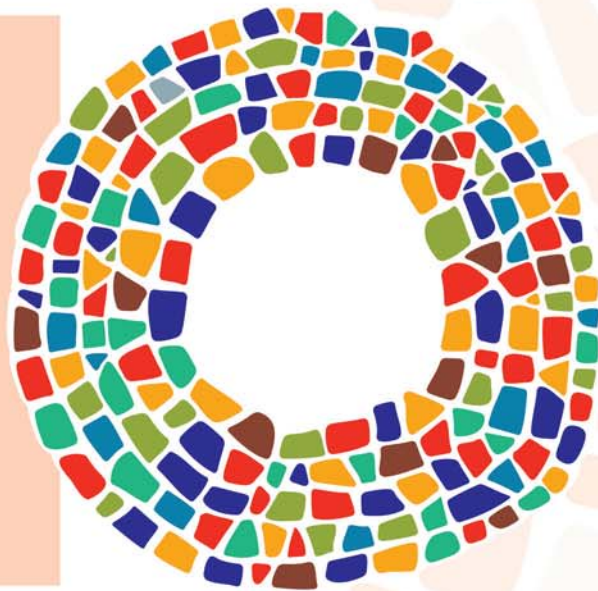
Иванисова А.Г. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.

Давлетова Д.М. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.

Статья поступила в редакцию 12.12.2017 г.

ТІВОРТІН®

— незамінний донатор
оксиду азоту



10 РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



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

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

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

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

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

www.tivortin.com



А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова

Ефективність використання ентеросорбентів у комплексній терапії холестатичного гепатозу вагітних

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):20-24; doi 10.15574/PP.2018.74.20

Мета — вивчити ефективність лікування і показник якості життя у вагітних із холестатичним гепатозом при включенні у лікувальну тактику ентеросорбенту, порівняно з традиційною терапією.

Матеріали та методи. Жінки з холестатичним гепатозом (n = 38) були розподілені на дві групи. Першу групу становили 10 вагітних, які отримували традиційну терапію (гепатопротектори, інфузійну терапію, препарати урсодезоксихолевої кислоти). До другої групи увійшли 18 вагітних, які отримували, крім традиційного лікування, терапію супроводу препаратом Атоксил, 1 флакон (10 г препарату у формі водної суспензії), протягом доби в проміжках між вживанням їжі, рівномірно розподіливши зазначену дозу на три рази. Тривалість курсу сорбенту становила 12–14 днів. Показник якості життя після комплексного лікування оцінено за спеціальним опитувальником «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

Результати. Введення ентеросорбційного препарату Атоксил до комплексної терапії холестатичного гепатозу дало змогу підвищити клініко-біохімічну ефективність лікування вагітних. Перевагою цього методу ентеросорбції є неінвазивний характер детоксикації, який полягає в пероральному застосуванні сорбенту, надалі зв'язуванні і виведенні з шлунково-кишкового тракту різних видів токсичних агентів, причому зупиняється ентерогепатична циркуляція ендотоксинів і продуктів деструкції гепатоцитів та поліпшується антитоксична функція печінки. У результаті ентеросорбції послаблюються токсичні та алергічні реакції, знижується метаболічне навантаження на органи екскреції (печінку, кишечник, нирки, легені, шкіру), коригуються обмінні та імунологічні процеси, відзначається більш швидка динаміка біохімічних показників цитолізу та холестази, зникнення скарг на свербіж шкіри, істотне покращення ферментативної та моторної функцій ШКТ, нормалізація випорожнень і усунення симптомів ендотоксикозу в групі Атоксил.

Висновки. Висока сорбційна активність препарату Атоксил, швидкість адсорбції, безпека та простота в застосуванні, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дають змогу індивідуалізувати лікувальну тактику, уникнути побічних ефектів терапії та досягти високої ефективності лікування при скороченні його тривалості.

Ключові слова: холестатичний гепатоз, вагітні, ентеросорбенти, Атоксил.

Efficacy of intestinal sorbents in the comprehensive treatment of cholestatic hepatitis of pregnant women

A.Yu. Lyman'ska, Yu.V. Davydova

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

Objective: to study the treatment efficacy and quality of life indicator in pregnant women with cholestatic hepatitis.

Material and methods. Women with cholestatic hepatitis were divided into two groups. The 1st group consisted of 10 pregnant women who were administered conventional therapy (hepatoprotectors, intravenous fluid therapy, preparations of ursodeoxycholic acid). The 2nd group included 18 pregnant women who received in addition to conventional treatment Atoxil, 1 bottle (10 g of the drug in the form of aqueous suspension) thrice within 24 hours between meals, evenly distributing the indicated dose. Course duration of sorbents was 12–14 days.

The quality of life indicator after comprehensive treatment was assessed using the special questionnaire «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

Results. Administration of intestinal sorbent Atoxil in the comprehensive treatment of cholestatic hepatitis allowed increasing the clinical and biochemical treatment efficacy of pregnant women. The advantage of this method of intestinal sorbent is the non-invasive nature of detoxification, which consists in the oral use of the sorbent, further binding and excretion of various toxic agents from the gastrointestinal tract, furthermore, stopping the enterohepatic circulation of endotoxins and hepatocyte destruction products and improving the antitoxic function of the liver. As a result of enterosorption, toxic and allergic reactions are weakened, metabolic loading on the organs of excretion (liver, intestine, kidneys, lungs, skin) is reduced, metabolic and immunological processes are improved, the permeability and integrity of the mucous membranes are restored, the intestinal circulation and the intestinal microflora composition are improved, dyspepsia and bowel function normalize, meteorism disappears.

Conclusions. High sorption activity of Atoxil, adsorption rate, safety and ease of use, absence of contraindications and the possibility of combination with other drugs allow individualizing disease management, avoiding the side effects and achieving high treatment efficiency while reducing its duration.

Key words: cholestatic hepatitis, pregnant, intestinal sorbents, Atoxil.

Эффективность использования энтеросорбентов в комплексной терапии холестатического гепатоза беременных

А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова

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

Цель — изучить эффективность лечения и показатель качества жизни у беременных с холестатическим гепатозом при включении в тактику лечения энтеросорбента в сравнении с традиционной терапией.

Материалы и методы. Женщины с холестатическим гепатозом (n = 38) были распределены на две группы. Первую группу составили 10 беременных, получавших традиционную терапию (гепатопротекторы, инфузионную терапию, препараты урсодезоксихолевої кислоти). Во вторую группу вошли 18 беременных, получавшие, кроме традиционного лечения, терапию сопровождения препаратом Атоксил, 1 флакон (10 г препарата в форме водной суспензии), в течение суток в промежутках между приемами пищи, равномерно распределив отмеченную дозу на три раза. Длительность курса сорбента составила 12–14 суток. Показатель качества жизни после комплексного лечения оценен по специальному опроснику «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

Результаты. Введение энтеросорбционного препарата Атоксил в комплексную терапию холестатического гепатоза позволило повысить клинико-биохимическую эффективность лечения беременных. Преимуществом этого метода энтеросорбции является неинвазивный характер детоксикации, который заключается в пероральном применении сорбента, в дальнейшем связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта разных видов токсичных агентов, причем останавливается энтерогепатическая циркуляция ендотоксинов и продуктов деструкции гепатоцитов и улучшается антитоксичная функция печени. В результате энтеросорбции снижаются токсические и аллергические реакции, уменьшается метаболіческая нагрузка на органы экскреции (печенку, кишечник, почки, легкие, кожу), корректируются обменные и иммунологические процессы, отмечается более быстрая

динамика биохимических показателей цитолиза и холестаза, исчезновение жалоб на зуд кожи, существенное улучшение ферментативной и моторной функций ЖКТ, нормализация стула и устранение симптомов эндотоксикоза в группе Атоксил.

Выводы. Высокая сорбционная активность препарата Атоксил, скорость адсорбции, безопасность и простота в применении, отсутствие противопоказаний и возможность комбинации с другими лекарственными средствами позволяют индивидуализировать лечебную тактику, избежать побочных эффектов терапии и достичь высокой эффективности лечения при сокращении его длительности.

Ключевые слова: холестатический гепатоз, беременные, энтеросорбенты, Атоксил.

Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) — одне з найбільш частих вагітність-асоційованих захворювань печінки.

Поширеність ХГВ становить приблизно 1 випадок на 500 вагітних, має географічні, етнічні відмінності й коливається в межах 0,1–3% випадків серед вагітних в Європі, Північній Америці та Австралії і 9,2–24% — у південноамериканських країнах [5, 9, 13]. ХГВ може розвинути на будь-якому терміні вагітності, але частіше в III триместрі, коли спостерігається більш висока концентрація естрогену в крові [6, 9]. У деяких випадках свербіж шкіри (один з основних симптомів патології) з'являється вже на терміні 6–12 тижнів гестації [3]. Поява свербіжу раніше III триместру відмічається зазвичай у жінок, які мали ознаки ХГВ під час попередніх вагітностей або ж застосовували гормональні контрацептиви. Факторами ризику розвитку ХГВ є багатоплідна вагітність, ознаки холестазу під час попередньої вагітності або на тлі застосування оральних гормональних контрацептивів [8, 11]. Якщо під час першої вагітності в жінки розвивається ХГВ, то ймовірність його повторення при наступних вагітностях становить 45–70%.

Найбільш поширені гормональна і генетична теорії розвитку ХГВ. Згідно з генетичною теорією, в основі патології лежить успадкування комбінації двох дефектів — порушення сульфатування естрогену і прогестерону в печінці та погіршення дренажної функції жовчних каналців [6], що призводить до холестатичної реакції на естрогени і прогестерон [8, 10, 12].

Гормональна теорія пояснює розвиток ХГВ порушенням метаболізму естрогенів у печінці, які призводять до зниження утворення і виділення жовчі [10]. Під час вагітності естрадіол 17-β, потрапляючи в жовчний канал, пригнічує експортну помпу жовчних кислот, чим порушує транспорт жовчних кислот у більшій протоці. Встановлено, що при ХГВ рівень кон'югованих естрогенів у сироватці крові підвищений, а екскреція їх з жовчю і сечею знижена. Ця точка зору підтверджується даними про частоту розвитку ХГВ на тлі гіперестрогенії при багатоплідній вагітності [6]. На користь ролі гормональних факторів свідчить розвиток ХГВ у

період найвищої гормональної активності; зникнення симптомів ХГВ після народження дитини; рецидиви свербіжу при повторних вагітностях, а також у зв'язку з менструаціями і пероральним застосуванням естрогенів; більш часте виникнення в жінок, які застосовували до вагітності гормональні контрацептиви [7, 8, 11].

Холестатичний гепатоз вагітних зазвичай починається на 28–30-му тижні вагітності з появи генералізованого свербіжу тулуба і кінцівок [5]. Свербіж має мінливий характер, посилюється вночі, прогресивно збільшується до кінця вагітності і зникає в перші 2 тижні після пологів [1, 7]. Також вагітні скаржаться на слабкість, дратівливість, порушення сну, тупий біль у правому підребер'ї, блювання, стійкі запори, печію та біль за грудиною (внаслідок рефлюксу) з наростанням інтенсивності зі збільшенням терміну вагітності [3, 4, 7, 11]. Незважаючи на відносно позитивний прогноз для матері, існує високий ризик перинатальних втрат при тяжкому перебігу даного захворювання.

На сьогодні, крім традиційних препаратів, для поліпшення результатів лікування широко використовують терапію супроводу. Враховуючи порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендотоксикозу при ХГВ, до традиційного лікування додають ентеросорбенти, які прискорюють виведення метаболітів, полегшують роботу органів детоксикації та екскреції (печінки, нирок, легенів) [6]. У деяких ситуаціях ентеросорбенти дають змогу істотно зменшити медикаментозне навантаження і скоротити терміни одужання, поліпшити якість життя при хронічній патології.

За результатами досліджень останніх років доведено, що діоксид кремнію застосовують у комплексному лікуванні вагітних при отруєнні, метаболічних хворобах, бронхіальній астмі, захворюваннях шкіри, алергічних реакціях різного походження, порушеннях функцій печінки та нирок, гепатитах, різних інфекційних захворюваннях.

Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію, є препарат Атоксил (виробництва «Орісіл-фарма»), який має високу поглинаючу ємність — 400 м²/г діючої речовини, не руйнується в шлунково-кишкото-

му тракті і здатний зв'язувати екзо- та ендogenous речовини, що входять до складу хімусу і виділяються в порожнину шлунково-кишкового тракту через його стінки шляхом адсорбції, іонообміну або комплексоутворення. Атоксіл має велику сорбційну ємність відносно мікроорганізмів і бактеріальних токсинів, також його можна застосовувати в помірних терапевтичних дозах завдяки збільшеній площі їх активної поверхні, підвищеній швидкості зв'язування бактерій та їх токсинів, що обумовлює швидкий терапевтичний ефект. Переваги препарату надвисокодисперсного діоксиду кремнію полягають у тому, що за його застосування не збільшується частота закріпів, відсутня токсичність, оскільки діоксид кремнію не всмоктується, є гіпоалергенним і чинить селективну дію, що дає змогу мінімізувати втрати корисних мікронутрієнтів.

Механізм аглютинуючої дії препарату Атоксіл обумовлений високою спорідненістю поверхні діоксиду кремнію до білків, що дає підстави вважати структурами, відповідальними за взаємодію, білки-адгезини фімбрії [1].

У сучасній медицині велике значення приділяють не тільки об'єктивному аналізу результатів лікування, але й визначенню якості життя. Оцінку якості життя можна використовувати як додатковий критерій при підборі індивідуальної схеми терапії для визначення ступеня тяжкості стану хворого та інтегральний показник оцінки ефективності лікування, особливо при всебічному розширеному клінічному аналізі нових препаратів, для аналізу ефективності заходів із первинної або вторинної профілактики захворювань. Під час оцінювання якості життя використовують найближчі і довгострокові оціночні інтервали. Найближчий інтервал має на увазі аналіз, який базується на суб'єктивних відчуттях пацієнта, до яких належать скарги, тимчасова втрата працездатності, тобто визначення короткострокового зниження якості життя. До довгостро-

кових параметрів відносяться виживання пацієнтів, частота госпіталізацій, швидкість прогресування захворювання, стійка втрата працездатності і втрата соціальної активності, залежність від лікарських препаратів, необхідність постійного медичного контролю тощо. Слід зазначити, що аналіз якості життя базується на суб'єктивному сприйнятті людини. В основі методів вивчення якості життя лежить визначення хворим рівня власного благополуччя і стану здоров'я.

Одним із поширених спеціальних опитувальників під час вивчення якості життя хворих, які мають патологію шлунково-кишкового тракту, є Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Цей опитувальник складається з 15 питань, які дають змогу оцінити такі параметри: наявність абдомінального болю, печії, закрепу, діареї, ознак диспепсії. Результати за досліджуваними параметрами тим кращі, чим вони нижчі.

Мета дослідження — вивчити ефективність лікування і показник якості життя у вагітних із ХГВ при включенні у лікувальну тактику ентеросорбенту Атоксіл, порівняно з традиційною терапією.

Матеріали та методи дослідження

Жінки з ХГВ були розподілені на дві групи. Першу групу (n = 38) становили 10 вагітних, які отримували традиційну терапію (гепатопротектори, інфузійну терапію, препарати урсодезоксихолевої кислоти). До другої групи увійшли 18 вагітних, які отримували, крім традиційного лікування, терапію супроводу препаратом Атоксіл, 1 флакон (10 г препарату у формі водної суспензії), протягом доби в проміжках між вживанням їжі, рівномірно розподіливши зазначену дозу на три рази. Тривалість курсу сорбенту становила 12–14 діб.

Показник якості життя після комплексного лікування оцінено за спеціальним опитувальником «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

Таблиця 1

Динаміка показників аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у вагітних із холестатичним гепатозом вагітних після лікування

Показник	Перша група (n= 10)			Друга група (n=18)		
	1-й день	5-й день	10-й день	1-й день	5-й день	10-й день
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	270,4±5,8	150,2±2,1	59,1±1,1	274,1±4,4	145,1±2,1	46,1±1,4*
Аланінамінотрансфераза, Од/л	186,1±4,6	105,1±2,1	47,1±1,3	185,1±3,4	102,2±2,1	39,2±1,0*
Жовчні кислоти	21,1±0,2	15,2±0,1	4,2±0,02	23,1±0,2	13,2±0,1	5,1±0,01

Примітка: *достовірність різниці порівняна між групами (p<0,05).

Таблиця 2

Показники якості життя залежно від отриманого лікування

Показник	До лікування (загалом)	Перша група (n=10)	Друга група (n=18)
Абдомінальний біль	6,3±0,3	2,0±0,16**	2,1±0,12**
Диспептичний синдром	5,8±0,2	2,1±0,1**	2,2±0,2**
Печія (рефлюкс)	7,1±0,4	3,8±0,32**	1,1±0,11*,**
Діарея	1,0±0,1	1,11±0,3	1,23±0,13
Закреп	3,9±0,2	3,16±0,14	1,28±0,18*,**

Примітка: * – достовірність різниці порівняно між показниками в першій і другій групі ($p < 0,05$); ** – достовірність різниці порівняно з показниками групи жінок до лікування ($p < 0,05$).

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

Результати дослідження та їх обговорення

Нами досліджено динаміку біохімічних показників у жінок із ХГВ залежно від отриманого лікування (табл. 1). У патогенезі холестатичного гепатозу провідними симптомами є цитолітичний та холестатичний, однак лужна фосфатаза і при фізіологічному перебігу вагітності може значно підвищуватися, тому нами звернуто особливу увагу на динаміку показників аланін- (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ). За рівнями жовчних кислот визначено ступінь тяжкості ХГВ. Усі досліджувані вагітні мали захворювання середнього ступеня тяжкості.

У результаті лікування (табл.) відмічено позитивну динаміку показників АЛТ та АСТ, а також жовчних кислот в обох групах жінок, які отримували лікування з приводу холестатичного гепатозу.

На тлі застосування ентеросорбенту у вагітних другої групи виявлено швидшу нормалізацію рівня АСТ та АЛТ, що клінічно проявилось в більш швидкому зниканні скарг на свербіж шкіри.

Враховуючи значну кількість скарг вагітних із зазначеною патологією (слабкість, дратівливість, порушення сну, тупий біль у правому підребер'ї, стійкі закрепи, печію тощо), які суттєво порушують їх звичний ритм життя, нами досліджено роль комплексного лікування з додаванням препарату Атоксіл у зменшенні або усуненні вищеописаних скарг та поліпшенні якості життя. Вагітні відповідали на 15 запитань спеціального опитувальника «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

За даними таблиці 2 проаналізовано суб'єктивні відчуття вагітних після отриманого лікування і оцінено якість життя.

Слід зазначити, що в обох групах виявлено низький рівень скарг на погіршення самопочуття порівняно з показниками до лікування, що доводить ефективність отриманої терапії. На окрему увагу заслуговує суттєве зменшення печії (рефлюксу) та закрепів у жінок другої групи. Відомо, що під час вагітності спостерігаються розлади ферментативної та моторної функцій кишечника з порушеннями процесів перетравлення їжі, дисбіозу, що призводить до появи ентерогенних токсинів. Останні, своєю чергою, посилюють розлади моторної функції кишечника і симптоми ендотоксикозу. За даними таблиці 2, у жінок другої групи не встановлено збільшення розладів моторно-евакуаторної функції кишечника, а, навіть навпаки, застосування препарату Атоксіл у комплексному лікуванні сприяло поліпшенню останньої та зменшенню кількості закрепів у досліджуваних жінок.

Слід зазначити, що за даними спеціального опитувальника після комплексного лікування з додаванням ентеросорбенту Атоксіл у вагітних із ХГВ виявлено поліпшення загального стану (за суб'єктивними ознаками), що реалізувалося в підвищенні фізичної та психічної активності жінок та в суттєвому зростанні якості життя.

Висновки

Введення до комплексної терапії ХГВ ентеросорбційного препарату Атоксіл дало змогу підвищити клініко-біохімічну ефективність лікування вагітних. Перевагою цього методу ентеросорбції є неінвазивний характер детоксикації, який полягає в пероральному застосуванні сорбенту, надалі зв'язуванні і виведенні з шлунково-кишкового тракту різних видів токсичних агентів, причому зупиняється ентерогепатична циркуляція ендотоксинів і продуктів деструкції гепатоцитів та поліпшується антитоксична функція печінки.

У результаті ентеросорбції послаблюються токсичні та алергічні реакції, знижується метаболічне навантаження на органи екскреції

(печінку, кишечник, нирки, легені, шкіру), коригуються обмінні та імунологічні процеси, відновлюється проникність і цілісність слизових оболонок, поліпшується кровообіг кишечника і склад кишкової мікрофлори, купіруються симптоми диспепсії, нормалізуються випорожнення, зникає метеоризм.

Висока сорбційна активність препарату Атоксил, швидкість адсорбції, безпека та

простота в застосуванні, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дають змогу індивідуалізувати лікувальну тактику, уникнути побічних ефектів терапії та досягти високої ефективності лікування при скороченні його тривалості.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медична хімія і клінічне застосування діоксиду кремнію. (2003). За ред. акад. Чуйко АА. Київ: Наукова Книга: 175—178.
2. Beuers U, Puhl T. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy — a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*. 43: 647—649.
3. Fagan EA. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 3: 603—632.
4. Fagan EA. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin. Liver Dis*. 3: 603—632.
5. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC et al. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J. Soc. Gynecol. Investig*. 9: 10—14.
6. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S (2000). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J. Hepatol*. 2000. 33: 1012—1021.
7. Nichols AA. (2005). Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J. Perinat. Neonatal. Nurs*. 19: 217—225.
8. Pauli-Magnus C, Meier PJ, Stieger B. (2010). Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin. Liver Dis*. 30; 2: 147—159.
9. Puhl T, Beuers U. (2007). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J. Rare Dis*. 2: 26.
10. Reyes H, Sjoval J. (2003). Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann. Med*. 32; 2: 94—106.
11. Roponen A. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy — genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. — Helsinki University Central Hospital.
12. Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP et al. (2010). Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am. J. Gastroenterol*. 105; 3: 585—595.
13. Zecca E. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 117: 1669—1672.

Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — к. мед. н., вед. н. с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины».

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

Давыдова Юлия Владимировна — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 17.01.2018 г.

АТОКСІЛ

ATOXIL

СИЛА СУЧАСНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ

метеоризм здуття кишечника діарея Розлад шлунку біль

харчові алергії діарея харчові алергії нудота розлад травлення

біль дисбіоз

АТОКСІЛ
ATOXIL ЕНТЕРОСОРБЕНТ
ПОРОШОК

АТОКСІЛ
ATOXIL ЕНТЕРОСОРБЕНТ
ПОРОШОК

АТОКСІЛ
ATOXIL ЕНТЕРОСОРБЕНТ
ПОРОШОК

нудота

харчові отруєння

Розлад шлунку вірусні або бактеріальні інфекції

неправильне харчування здуття кишечника нудота розлад травлення

Реєстраційне посвідчення №UA/2616/01/01 від 01.12.2014

АТОКСІЛ – ЕНТЕРАЛЬНА ДЕТОКСИКАЦІЯ

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

Виробник: ТОВ «Орісіл-фарм»

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



УДК 612.017.11

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць, Н.П. Бадзюк, Н.К. Деменіна, Т.І. Гридіна Стан молочних залоз під час вагітності та лактаційна функція у жінок з великим інтергенетичним інтервалом

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):26-30; doi 10.15574/PP.2018.74.26

Мета — вивчити стан молочних залоз під час вагітності та лактаційну функцію в жінок із великим інтергенетичним інтервалом.**Пацієнти та методи.** Дослідження проведено в трьох групах. До I (основної) групи увійшли 50 жінок, які народжували повторно через 10 і більше років (великий інтергенетичний інтервал); до II групи — 20 першороділь у віці від 30 років (вікові першороділлі); до III (контрольної) групи — 20 вагітних, які народжували повторно через 3–5 років (оптимальний інтергенетичний інтервал). Усім жінкам під час вагітності проведено пальпаторне та ультразвукове обстеження молочних залоз. Для оцінки лактаційної функції використано метод інтерв'ю.**Результати.** При ультразвуковому обстеженні та пальпації молочних залоз у 20 (40%) вагітних I групи виявлено патологію молочних залоз, із них у 10 (20%) пацієнток — фіброзно-кістозну мастопатію з перевагою фіброзного компонента, у 4 (8%) — фіброаденому молочної залози, у 6 (12%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з перевагою кістозного компонента. У II групі у 18 (90%) жінок не відмічено патології молочних залоз, у 2 (10%) вагітних визначено ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з перевагою кістозного компонента. У всіх вагітних III групи не виявлено патології молочних залоз при візуальному, пальпаторному та ультразвуковому обстеженні. У I групі годували власних малюків груддю більше 1 року тільки 8 (16,0%) жінок, у III групі (з оптимальним інтергенетичним інтервалом) — 10 (50%) матерів, а у II групі — 6 (30,0%) пацієнток.**Висновки.** У 40% жінок із великим інтергенетичним інтервалом виявлено різноманітні форми мастопатій. Серед вагітних, в яких інтервал між пологами становив 3–5 років, не відмічено патології молочних залоз. У 10% вікових першороділь визначено тільки фіброзно-кістозну мастопатію. Більш низькі показники лактаційної функції встановлено в жінок із великим інтергенетичним інтервалом та у вікових першороділь. Оцінка стану молочних залоз жінок із великим інтергенетичним інтервалом і в першороділь є невід'ємною складовою наглядом на етапі виношування вагітності для своєчасного застосування заходів щодо поліпшення лактаційної функції в післяпологовому періоді.**Ключові слова:** великий та оптимальний інтергенетичний інтервал, першороділлі, молочні залози, лактація.

Condition of mammary glands during pregnancy and lactation function in women with a large intergenetic interval

L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets, N.P. Bazyuk, N.K. Demenina, T.I. Gridina

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

Purpose — to study the condition of the mammary glands during pregnancy and lactation in women with a high intergenetic interval.**Patients and methods.** The study was conducted in three groups: I group — the main (50 women), who gave birth repeatedly after 10 years or more (a large intergenetic interval); 20 pregnant women who were born for the first time at the age of more than 30 years (age-old first-born) — II group; 20 pregnant women who gave birth repeatedly in 3–5 years (optimal intergenetic interval) were III groups. All women during pregnancy conducted a palpation and ultrasound examination of the mammary glands. An interview method was used to evaluate the lactation function.**Results.** In the ultrasound examination and palpation of the mammary glands, 20 (40%) pregnant women in Group I found a pathology of the mammary glands, of which in 10 pregnant women (20%) found fibro-cystic mastopathy with the advantage of the fibrous component, in 4 (8%) patients, fibroadenoma was detected mammary gland, and in 6 (12%) signs of fibro-cystic mastopathy with an advantage of the cystic component. In the 2nd group, 18 (90%) women did not have breast pathology, 2 (10%) identified signs of fibrous-cystic mastopathy with an advantage of the cystic component. In all pregnancies of the III group, mammary gland pathology was not detected by visual, palpation and ultrasound examination. In the I group, only 8 (16.0%) women fed their children for more than a year, while in the group with the optimal intergenetic interval breastfeeding more than a year had 10 (50%) mothers. Among women who gave birth for the first time at the age of 30 years, this figure was 6 (30.0%) and was almost 2 times higher than the same indicator in the main group.**Conclusions.** In 40% of women with a large intergenetic interval, various forms of mastopathy were detected. In pregnant women, in which the interval between births was 3–5 years, the pathology of the mammary glands was not detected. In the 10% of primary age, only fibro-cystic mastopathy was observed. Lactational function was also lower in women with a high intergenetic interval and in age-old primiparas. The assessment of the mammary glands in women with a high intergenetic interval and primary infant is an integral part of supervision at the stage of pregnancy delivery for the timely application of measures to improve lactation function in the postpartum period.**Key words:** large and optimal intergenetic interval, first-year-olds, mammary glands, lactation.

Состояние молочных желез во время беременности и лактационная функция у женщин с большим интергенетическим интервалом

Л.Е. Туманова, А.В. Коломиец, Н.П. Бадзюк, Н.К. Деменина, Т.И. Гридина

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

Цель — изучить состояние молочных желез во время беременности и лактационную функцию у женщин с большим интергенетическим интервалом.**Пацієнти і методи.** Исследование проведено в трех группах. В I (основную) группу вошло 50 женщин, рожавших повторно через 10 и более лет (большой интергенетический интервал); во II группу — 20 беременных, рожавших впервые в возрасте более 30 лет (возрастные первородящие); в III группу — 20 беременных, рожавших повторно через 3–5 лет (оптимальный интергенетический интервал). Всем женщинам во время беременности проведено пальпаторное и ультразвуковое обследование молочных желез. Для оценки лактационной функции использован метод интервью.**Результаты.** При ультразвуковом обследовании и пальпации молочных желез у 20 (40%) беременных I группы обнаружена патология молочных желез, из них у (20%) 10 беременных — фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, в 4 (8%) пациенток — фиброаденома молочной железы, у 6 (12%) — признаки фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента. Во II группе у 18 (90%) женщин не выявлена патология молочных желез, у 2 (10%) пациенток определены признаки фиброзно-кистозной мастопатии

с преобладанием кистозного компонента. У всех беременных III группы не обнаружена патология молочных желез при визуальном, пальпаторном и ультразвуковом обследовании. В I группе больше 1 года кормили своих малышей грудью только 8 (16,0%) женщин, тогда как в III группе (с оптимальным интергенетическим интервалом) — 10 (50%) матерей, во II группе — 6 (30,0%) пациенток.

Выводы. У 40% женщин с большим интергенетическим интервалом обнаружены различные формы мастопатий. У беременных, у которых интервал между родами составил 3–5 лет, не выявлена патология молочных желез. В 10% возрастных первородящих определена только фиброзно-кистозная мастопатия. Более низкие показатели лактационной функции были у женщин с большим интергенетическим интервалом и у возрастных первородящих. Оценка состояния молочных желез у женщин с большим интергенетическим интервалом и возрастных первородящих является неотъемлемой составляющей надзора на этапе вынашивания беременности для своевременного принятия мер по улучшению лактационной функции в послеродовом периоде.

Ключевые слова: большой и оптимальный интергенетический интервал, возрастные первородящие, молочные железы, лактация.

В умовах соціально-економічної нестабільності в суспільстві, погіршення репродуктивного здоров'я нації, підвищення частки вагітних і немовлят із високим перинатальним ризиком і перинатальною патологією особливої актуальності набуває як збереження життя кожної дитини (внутрішньоутробного плода), так і забезпечення фізіологічного росту і розвитку дитини, тобто забезпечення якості життя [2, 4].

Грудне вигодовування дитини є «золотим стандартом» фізіологічного росту і психоемоційного розвитку немовлят, формування психоемоційної єдності з матір'ю, фізіологічного продовження пренатального харчування і постнатального розвитку дитини [3, 13].

У конвенції про права дитини зазначено, що кожна дитина має право на забезпечення її раціональним харчуванням, яке сприятиме фізіологічного розвитку і формуванню здоров'я [17].

За даними спеціальних досліджень, грудне вигодовування сприятливо впливає на організм матері [10, 14]. Смоктання груді дитиною в перші години після пологів прискорює інволюцію матки, захищає породіллю від маткових кровотеч, попереджає можливі інфекційні ускладнення [19, 22]. Навіть три місяці годування груддю значно знижують ризик розвитку мастопатії, раку яєчників і молочної залози [5, 20]. Захворювання на остеопороз у старечому віці зустрічаються набагато рідше саме в середовищі жінок, які активно годували груддю [6, 7]. Усе частіше психологи діагностують післяпологову депресію в жінок, але серед жінок, які годують груддю, такі явища рідкі: дія гормонів-ендорфінів, які активно виробляються в результаті вироблення молока, приводить маму в стан емоційної рівноваженості і задоволеності [11, 12]. Важливими перевагами грудного вигодовування є психологічні аспекти взаємин із дитиною [16, 18, 21].

На характер лактації впливає ряд факторів: спадковість, вік жінки, релігія, кількість пологів в анамнезі, вид трудової діяльності, наяв-

ність соматичної і гінекологічної патології, неврівноважений тип нервової системи [1, 6, 7].

Збільшення частоти порушень лактації спостерігається при ускладненнях перебігу вагітності (гестоз, анемія, загроза переривання, пізні перші пологи) та оперативне розродження [16, 26]. Саме ці ускладнення частіше зустрічаються у вікових першороділь та в жінок із великим інтергенетичним інтервалом [17].

Епідеміологія захворювань молочних залоз свідчить про те, що на тлі погіршення репродуктивного здоров'я, яке характеризується зменшенням кількості пологів, пізнім народженням першої дитини, великою кількістю абортів, скороченням періоду грудного вигодовування, обумовлює зростання рівня захворюваності на різні форми мастопатії [1, 17].

Мета дослідження — вивчити стан молочних залоз під час вагітності та лактаційну функцію в жінок із великим інтергенетичним інтервалом.

Матеріали та методи дослідження

Стан молочних залоз під час вагітності є найменш вивченим у жінок із великим інтергенетичним інтервалом та у вікових першороділь.

Дослідження проведено в трьох групах. До I групи (основної) увійшло 50 жінок, які народжували повторно через 10 і більше років (великий інтергенетичний інтервал); до II групи — 20 першороділь у віці від 30 років (вікові першороділлі); до III (контрольної) групи — 20 вагітних, які народжували повторно через 3–5 років (оптимальний інтергенетичний інтервал). Багато хто з цих жінок мав первинну або вторинну неплідність в анамнезі.

Нами старанно вивчено лактаційну функцію в цих самих групах через 6–12 місяців після пологів.

Усім жінкам під час вагітності проведено пальпаторне та ультразвукове обстеження молочних залоз.

Для оцінки стану молочної залози під час вагітності використано найбільш поширену

класифікацію Н.І. Рожкової [1, 26], відповідно до якої існують такі форми мастопатій:

- 1) дифузна кістозно-фіброзна мастопатія з перевагою залозистого компонента (аденоз);
- 2) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою фіброзного компонента;
- 3) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою кістозного компонента;
- 4) змішана форма дифузної фіброзно-кістозної мастопатії;
- 5) вузлова фіброзно-кістозна мастопатія.

Нами використано, поряд із визнаним пріоритетним методом традиційної мамографії в діагностиці новоутворень молочних залоз, метод ультразвукової мамографії. Застосовано високочутливі датчики з частотою сканування 7,5–15 МГц, а також кольорове доплерівське картування. Точність діагностики цього методу при пухлинних утвореннях молочних залоз навіть перевищує таку при традиційній мамографії. Ультразвукове обстеження є високоінформативною і необтяжливою діагностикою для хворого, дає змогу уникнути променевого навантаження. Комплексна ультразвукова мамографія дозволяє визначити наявність або відсутність об'ємного утворення, провести диференційну діагностику, оцінити взаєморозташування пухлини з оточуючими структурами та судинами і виробити оптимальну тактику лікування [6, 8, 20]. Цей метод є провідним при обстеженні лімфатичних вузлів і дифузних змін у молочних залозах [7, 9].

Ехографічними проявами дисплазії (мастопатії) молочних залоз є кісти і (або) розширені протоки (у невагітних і нелактуючих жінок), гіперплазія залозистої тканини, що можна розцінювати як кістозний, фіброзний, залозистий або змішаний вид дисплазії молочних залоз [5].

Ультразвукове обстеження молочних залоз здійснено за допомогою ультразвукового апарату G40 «Siemens – 30314» (Японія).

Ультразвукове обстеження молочних залоз проведено в положенні пацієнтки на спині у В-режимі електронним датчиком із частотою сканування 7,5–15 МГц у масштабі реального часу. Під час оцінювання акустичної структури інтактних молочних залоз нами використано методичні рекомендації з ультразвукового зображення нормальних молочних залоз.

Під час огляду та пальпаторного обстеження оцінено такі параметри: розташування та форму молочних залоз; колір та стан шкіри; форму соска та характер виділень (стан лімфатичних вузлів, наявність пухлино подібних утворень).

Під час ультразвукового обстеження оцінено стан преамарної жирової клітковини, паренхіми залози, молочних протоків, лімфовузлів.

Для стандартизації методики та оцінки локалізації патологічного процесу використано розподіл молочних залоз на чотири квадранти: верхньозовнішній, нижньозовнішній, нижньовнутрішній та верхньовнутрішній. Обов'язково обстежено такі зони, як пахвинна, підключична, надключична, передньогрудна [24, 25].

Для оцінки лактаційної функції використано метод інтерв'ю. Протягом року після пологів проведено активне спостереження за трьома групами жінок, шляхом опитування визначено тривалість і ефективність грудного вигодовування.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Під час ультразвукового обстеження та пальпації молочних залоз у 20 (40%) вагітних із великим інтергенетичним інтервалом виявлено патологію молочних залоз, з них у 10 (20%) вагітних основної групи встановлено фіброзно-кістозну мастопатію з перевагою фіброзного компонента, у 4 (8%) пацієнток – фіброаденому молочної залози, у 6 (12%) – ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з перевагою кістозного компонента (табл. 1).

Слід зазначити, що у вагітних із кістозною мастопатією анехогенні округлі утворення визначено в обох молочних залозах, тоді як у жінок фіброзні утворення з чіткими текстурами зниженої ехогенності виявлено лише в одній із молочних залоз.

У II групі у 18 (90%) жінок не виявлено патології молочних залоз, у 2 (10%) визначено ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з перевагою кістозного компонента.

Таблиця 1

Дані ультразвукового дослідження молочних залоз у вагітних по групах, абс. (%)

Форма мастопатії	Розподіл жінок по групах		
	1 (n=50)	2 (n=20)	3 (n=20)
Фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою фіброзного компонента	10 (20,0%)*	0	0
Фіброаденома	4 (8,0%)*	0	0
Фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою кістозного компонента	6 (12,0%)*	2 (10,0)	0

Примітка: * – достовірна різниця відносно III групи.

Таблиця 2

Терміни вигодовування грудним молоком
по групах обстежених жінок, абс. (%)

Тривалість лактації	Розподіл жінок по групах		
	1 (n=50)	2 (n=20)	3 (n=20)
До 6 місяців	27 (54,0)*	6 (30,0)*	1 (5)
Від 6 місяців до 1 року	15 (30,0)*	8 (40,0)	9 (45)
Більше 1 року	8 (16,0)* ^Δ	6 (30,0)*	10 (50)

Примітки: * – достовірна різниця відносно III групи, Δ – достовірна різниця відносно II групи.

У вагітних з оптимальним інтергенетичним інтервалом не відмічено патології молочних залоз при візуальному, пальпаторному та ультразвуковому обстеженні. У всіх жінок молочні залози розташовані між III і VII ребрами та між *linea parasternalis* і *linea axillaris anterior*. Молочні залози мали форму півкулі. Шкіра молочних залоз звичайного кольору, чиста. Соски випуклої форми, чисті. При надавлюванні із сосків виділялося молозиво в мізерній кількості. Лімфатичні вузли (парамамарні, аксиллярні, підлопаткові, підключичні, надключичні, парастернальні) не пальпувалися. Пухлиноподібні утворення пальпаторно не визначалися. Під час ультразвукового обстеження в цих жінок структура молочних залоз представлена залозистою тканиною, з незміненою ехогенністю. Молочні протоки не розширені, товщина залозистого слою справа і зліва однакова. Вузлова патологія на момент огляду не виявлена.

Нами проведено моніторинг характеру лактаційної функції й тривалості грудного вигодовування в усіх трьох групах. Визначено такі терміни грудного вигодовування: до 6 місяців, від 6 місяців до 1 року, а також більше 1 року.

В основній групі жінок із великим інтергенетичним інтервалом більше 1 року годували власних малюків тільки 8 (16,0%) жінок, тоді як у групі з оптимальним інтергенетичним інтервалом – 10 (50%) матерів. Серед жінок, які народжували вперше у віці від 30 років, цей показник становив 6 (30,0%) і був майже удвічі вищим за аналогічний показник в основній групі (табл. 2).

Суттєвої різниці у II та III групах між кількістю жінок, які вигодовували малюків груддю від 6 до 12 місяців, не виявлено.

В основній групі задовільну лактацію від 6 місяців до 1 року мали 15 (30,0%) жінок, у групі вікових першороділь – 8 (40,0%), у групі з оптимальним інтервалом між пологами – 9 (45%). Слід зазначити, що в обох групах контролю кількість жінок, що вигодовували дітей грудним молоком від 6 до 12 місяців, була дещо більшою.

Більшість жінок – 27 (54,1%) – основної групи годували власних дітей груддю до 6 місяців. Можливо, цей показник пов'язаний з нашими попередніми даними про те, що в основній групі прояви різних форм мастопатій мали 40% обстежених вагітних напередодні пологів.

У групі з оптимальним інтергенетичним інтервалом годувала груддю до 6 місяців лише 1 (5%) жінка, що суттєво менше за такий показ-

ник в основній групі, а також у групі вікових першороділь – 6 (30,0%).

Таким чином, у жінок із великим інтергенетичним інтервалом спостерігалось значне збільшення патології молочної залози, і, як наслідок, 54% цих жінок годували груддю до 6 місяців, тоді як 95% жінок з оптимальним проміжком між пологами годували груддю більше 6 місяців, а 50% з них – більше 1 року.

Заходи щодо поліпшення лактаційної функції в жінок із великим інтергенетичним інтервалом є досить актуальними на сьогодні, оскільки кількість таких жінок невпинно зростає.

Висновки

У жінок із великим інтергенетичним інтервалом спостерігається суттєве збільшення патології молочних залоз (до 40%) порівняно з вагітними, в яких інтервал між пологами оптимальний. Це вірогідно пояснюється наявністю факторів розвитку мастопатій, а саме: віком, обтяженим гінекологічним анамнезом (вторинною неплідністю, великою кількістю абортів), підвищеною частотою соматичної патології, ускладненим перебігом вагітності та пологів.

Збільшення частоти порушень лактації відмічається при ускладненнях перебігу вагітності та оперативному розродженні, саме ці розлади частіше зустрічаються у вікових першороділь та жінок із великим інтергенетичним інтервалом.

Оцінка стану молочних залоз жінок із великим інтергенетичним інтервалом та вікових першороділь є невід'ємною складовою нагляду на етапі виношування вагітності для своєчасного застосування заходів щодо поліпшення лактаційної функції в післяпологовому періоді постнатально.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апандиева ММ. (2008). Особенности гестации и лактации у женщин с железодефицитной анемией и пиелонефритом. Автореф. ... канд. мед. наук. Волгоград: 24.
2. Асиятилова МС. (2008). Профилактика осложнений гестации и нарушений лактации при перенашивании беременности. Автореф. ... канд. мед. наук. Москва: 20.
3. ВОЗ. (1989). Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб. Совместная Декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ. Женева: 1–12.
4. Гурьева ВА, Нелюбова АБ. (2015). Риск гипогалактии и мероприятия оптимизации грудного вскармливания. Международный научно-исследовательский журнал. 11 (42); 5: 21–26.
5. Зубков ВВ. (2016). Профилактика и коррекция гипогалактии. Медицинский совет. 12: 138–140.
6. Кешишян ЕС, Мархулия ХМ, Балашова ЕД. (2013, март-апрель). Гипогалактия у кормящих женщин и методы ее коррекции. Практика педиатра: 23–27.
7. Коровина НА, Подзолкова НМ, Захарова ИН и др. (2004). Особенности питания беременных и женщин в период лактации. Руководство для врачей. Москва: Медпрактика: 5–64.
8. Кулаков ВИ, Серов ВН, Абакарова ПР и др. (2005). Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра. 17: 167–171.
9. Магомедова ЗА. (2006). Лактационная функция у родильниц с урогенитальными вирусными инфекциями. Автореф. ... канд. мед. наук. Волгоград: 26.
10. Министерство здравоохранения РФ (2000). Развитие Инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» в Российской Федерации. Москва: Издательство ФНИИ медицинских проблем формирования здоровья МЗ РФ: 64.
11. Нелюбова АБ, Гурьева ВА. (2010). Пути оптимизации практики грудного вскармливания. Сибирский медицинский журнал. 1: 102–105.
12. Николаева ЛВ, Ушанова КА. (2013). Первая беременность и первые роды. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 284.
13. Омарова МШ. (2008). Лактационная функция у женщин при сочетании гипотиреоза и железодефицитной анемии. Автореф. ... канд. мед. наук. Ростов на Дону: 26.
14. Пинхосевич ЕГ, Линденбратен ЛД. (1992). Маммография вчера, сегодня, завтра. Медицина. 1: 4–45.
15. Рожкова НИ. (1993). Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. Москва Медицина: 224.
16. Рюмина ИИ, Евтеева НВ, Онищенко ЮГ. (2013). Роль сцеживания грудного молока в поддержании эффективной лактации Вопросы практической педиатрии. Москва. 8; 4: 74–77.
17. Туманова ЛЕ, Сорокин АВ, Коломієць ЕВ, Бадзюк НР. (2015). Акушерская и экстрагенитальная патология у женщин с большим интергенетическим интервалом. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 4: 53–60.
18. Чернуха ЕА. (2006). Нормальный и патологический послеродовой период. Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 272.
19. Шунько ЄЄ, Тутченко ЛІ, Костюк ОО, Марушко ТЛ. (2002). Сучасне ведення лактації та грудного вигодовування. Навчальний посібник. Київ: 152.
20. Энкин М и соавт. (2003). Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. Санкт-Петербург: Прономес: 168.
21. Янмурзаева ЗА. (2006). Особенности лактации и коррекция ее нарушений при преждевременных родах. Автореф. ... канд. мед. наук. Волгоград: 21.
22. Der G, Batty GD, Deary IJ. (2006). Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. BMJ. 333; 7575: 945.
23. Harper AP. (1985). Ultrasound mammography. Baltimore: University Park Press.
24. Mizuno K, Ueda A. (2006). Changes in sucking performance from non-nutritive sucking to nutritive sucking during breast- and bottle-feeding. Pediatr. Res. 59; 5: 728–731.
25. Taneja DK, Misra A, Mathur NB. (2005). Infant feeding — an evaluation of text and taught. Indian J. Pediatr. 72; 2: 127–129.
26. Wagner CL, Graham EM, Hope WW. (2004). Human milk and lactation. Retrieved from <http://www.emedicine.com/ped/NEONATOLOGY.htm>.

Сведения об авторах:

Туманова Лариса Евгеньевна — д.мед.н., проф., зав. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-22-31.

Коломієць Елена Владимировна — к.мед.н., ст.н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Бадзюк Наталья Петровна — врач акушер-гинеколог отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Деменина Надежда Каземировна — к.мед.н., н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Гридина Т.І. — отделение профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 11.01.2018 г.

UDK 618.15-002.828:616.992.282[-06:616.988-006.52:578.828.1]-085.282.84-036.8

O.V. Gorbunova, H.V. Zarichanska
**Efficiency of using antifungal drugs
 in women with vaginal candidiasis
 on the background of papillomavirus infection**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):31-34; doi 10.15574/PP.2018.74.31

According to the sources, vaginal candidiasis develops on the background of papillomavirus infection in 36–41% of cases. The violation of the vaginal biocenosis decreases the immunological potential of the epithelium, and creates favourable conditions for the carcinogenic effect of the human papillomavirus.

We have examined 100 patients (18–40 years old) in order to evaluate the efficiency and safeness of Fluzamed (active ingredient: Fluconazole-150 mg) usage in treatment of vulvovaginal candidiasis with cervical dysplasia caused by papillomavirus infection. The treatment control was performed three times: after the first course of treatment, in 3 and 6 months. The study has shown that due to Fluconazole-150 mg treatment, the disease recurrences at 3 and 6 months were occurred significantly rarely as compared to the cases of Butoconazole-20 mg/g application. The complete eradication of PVI was clinically and laboratory confirmed after 3 and 6 months of treatment. In our study, we have confirmed the safety of a systemic drug Fluzamed (active ingredient: Fluconazole-150 mg) usage by the lack of adverse reactions after its administration.

Key words: vaginal candidiasis, papillomavirus infection, Fluzamed.

**Ефективність використання антимікотичних препаратів
у жінок із вагінальним кандидозом на тлі папіломавірусної інфекції**

O. V. Горбунова, Х. В. Зарічанська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

За даними літератури, вагінальний кандидоз розвивається на тлі папіломавірусної інфекції у 36–41% випадках. При цьому відомо, що порушення біоценозу піхви знижують імунологічний потенціал епітелію і створюють реальні умови для канцерогенного ефекту вірусу папіломи людини (ВПЛ).

З метою оцінки ефективності та безпечності препарату «Флузамед» (діюча речовина: Fluconazole-150 мг) у схемах лікування кандидозного вульвовагініту в поєднанні з дисплазією шийки матки, викликаную папіломавірусною інфекцією, було обстежено 100 пацієток у віці 18–40 років. Контроль лікування проводився тричі: після першого курсу лікування, через 3 місяці і через 6 місяців. Дослідження показало, що клінічний ефект після проведеного лікування препаратом Fluconazole-150 мг полягав у наступному: рецидиви захворювання через 3 та 6 місяців виникали достовірно рідше, ніж після застосування Butosonazol-20 мг/г. Повна елімінація ВПЛ була підтверджена клінічно та лабораторно через 3 місяці: у 27,0% пацієток I групи групи та 17,0% пацієток II групи групи; через 6 місяців: у 58,0% пацієток I групи групи та 49,0% пацієток II групи групи. Безпечність застосування системного препарату «Флузамед» (діюча речовина: Fluconazole-150 мг) підтверджується відсутністю побічних реакцій після його застосування в нашому дослідженні.

Ключові слова: вагінальний кандидоз, папіломавірусна інфекція, Флузамед.

**Эффективность использования противогрибковых препаратов
у женщин с вагинальным кандидозом на фоне папилломавирусной инфекции**

O. V. Горбунова, Х. В. Заричанская

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

Резюме. По данным литературы, вагинальный кандидоз развивается на фоне папилломавирусной инфекции в 36–41% случаях. При этом известно, что нарушения биоценоза влагалища снижают иммунологический потенциал эпителия и создают реальные условия для канцерогенного эффекта вируса папилломы человека (ВПЧ).

С целью оценки эффективности и безопасности препарата «Флузамед» (действующее вещество: Fluconazole-150 мг) в схемах лечения кандидозного вульвовагинита в сочетании с дисплазией шейки матки, вызванной папилломавирусной инфекцией, было обследовано 100 пациенток в возрасте 18–40 лет. Контроль лечения проводился трижды: после первого курса лечения, через 3 месяца и через 6 месяцев. Исследование показало, что клинический эффект после проведенного лечения Fluconazole-150 мг заключался в следующем. Рецидивы заболевания через 3 и 6 месяцев возникали достоверно реже, чем после применения Butosonazol-20 мг/г. Полная элиминация ВПЧ была подтверждена клинически и лабораторно через 3 месяца: у 27,0% пациенток I-й группы и у 17,0% пациенток II-й группы; через 6 месяцев: у 58,0% пациенток I-й группы и у 49,0% пациенток II-й группы. Безопасность применения системного препарата «Флузамед» (действующее вещество: Fluconazole-150 мг) подтверждается отсутствием побочных реакций после применения в нашем исследовании.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, папилломавирусная инфекция, Флузамед.

Vaginal candidiasis is one of the most common women diseases. Large-scale research has shown that 3/4 of world female population have experienced **vaginal yeast** infection at least once in their lifetime, 1/4 of female population are concerned about the discharge caused by fungi of *Candida spp.*, and 5–10% of females suffer from chronic forms of candidiasis [1, 3]. We should also have in mind the fact that every fifth woman considers as an asymptomatic carrier of fungal infection [2, 5].

As for today, there are about a hundred known *Candida species* (C.). Among them

C. albicans, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. parapsilosis*, *C. Guillermondi* are pathogenic for a human. They have a pronounced enzymatic activity and ability to produce proteolytic and lipolytic enzymes. These properties cause their high adhesion and deep penetration in the vaginal epitheliocytes [3, 6].

Papillomavirus infection (PVI) of the genital tract is one of the most common sexually transmitted infections (STIs). It is considered to be the leading factor of cervical carcinogenesis [5].

More than 290 millions of women in the world are infected with papilloma viruses [3].

Based on the recent medical research, **50–70%** of sexually active adults in the world are infected with PVI. At the same time, only **1–2%** has the clinical signs. The largest annual increase of PVI rate is observed among young people aged from **14 to 24 years** [3].

Abnormal vaginal biocenosis reduces the immune potential of the epithelium, and creates conditions for the carcinogenic effect of the human papillomavirus (PVI) [6].

According to the sources, vaginal candidiasis develops on the background of papillomavirus infection in 36–41% of cases, but the problem of combination of these two infections is not fully investigated yet. That is why we decided to study the possibilities of modern medical therapy of vaginal candidiasis caused by papillomavirus infection.

The key aim of the study is to evaluate the efficiency and safety of the agent Fluzamed (active substance: Fluconazole) in the treatment of women at the stage of preconception care suffering from vulvovaginal candidiasis combined with cervical dysplasia caused by papillomavirus infection.

We have defined the next tasks:

1. To study the etiological agent of vaginal candidiasis in women with cervical dysplasia caused by papillomavirus infection.
2. To study the clinical efficiency of Fluzamed (active substance: Fluconazole-150 mg) as compared to Butoconazole-20 mg/g during follow-up monitoring in 3 and 6 months.
3. To evaluate the safety of systemic drug Fluzamed as compared to locally acting Butoconazole-20 mg/g.

According to our key aim and tasks, in total 100 women aged 18–40 years were examined, suffering from colpitis of fungal etiology combined with cervical dysplasia caused by papillomavirus infection. The treatment included administration of Fluzamed (active substance: Fluconazole-150 mg) compared to the locally acting Butoconazole-20 mg/g.

All patients were divided into two groups: **group I (basic)** that comprised **50** women who were treated for colpitis of fungal etiology combined with cervical dysplasia caused by papillomavirus infection with **Fluconazole-150 mg**; and **group II (comparison)** included **50** women who were treated for candidal colpitis combined with dysplasia of the cervix caused by papillomavirus infection with **Butoconazole-20 mg/g**.

Exclusion criteria: existence of severe extragenital pathology, which was as follows:

- diabetes;
- uncompensated pathological conditions of the liver;
- chronic and acute renal failure;
- hypersensitivity to fluconazole or other azole compounds, or to any excipients of the drug.

Research duration: 6 months.

During the first visit, the next diagnostic procedures were carried out, including:

- assessment of the nature of vaginal discharge, duration of symptoms, concomitant symptoms, sexual contacts during the last 12 months, contraceptive methods, results of the last preventive examination;
- history taking (anamnesis vitae, gynecological, reproductive, family, allergic history, hereditary background);
- objective clinical and laboratory examination.

Laboratory diagnostics included comprehensive evaluation of vaginal microbiocenosis: the microscopy of Gram-stained vaginal smears, bacteriological examination of the type of fungus and sensitivity to antimycotic drugs; liquid cytology and quantification of PVI after the disappearance of clinical and laboratory signs of candidiasis.

It is important to mention that it is still problematic to identify the etiology of the disease and to detect a significant number of infected people without laboratory diagnostics.

Diagnostic procedures during the follow-up visits included:

- control of the clinical symptoms in dynamics;
- control of bacterioscopic examination;
- simple and extended colposcopy;
- cervical biopsy based on medical indications;
- cytological research;
- quantitative determination of high-oncogenic genotypes of PVI.

In our study, we have used the **syndromic approach** that is scientifically substantiated, and offers affordable, immediate and effective treatment.

Treatment control was conducted 3 times: after the first course of treatment, in 3 and 6 months.

Treatment efficiency criteria:

- positive clinical effect — absence of symptoms and clinical signs of the disease;
- positive microbiological effect — the absence of the causative agent.

Clinical efficiency included the next terms:

1. **Recovery** – the absence of complaints and clinical signs of the disease with negative laboratory results.
2. **Improvement** – reduction or disappearance of complaints when the microbiological changes remain the same.
3. **No changes** – the constancy of clinical and laboratory signs after the treatment course.
4. **Relapse of the disease** – the restoration of clinical and laboratory signs of vaginal candidiasis after a full recovery within the period of 1–6 months since the onset of therapy.

The safety of drugs was evaluated based upon the presence of adverse reactions.

Results and discussion. The average age of the examined women was 24.6 ± 1.2 years. In most women (85.0%), menstruation began at the age of 13–14 and was regular. Only 15.0% of patients reported a history of menstrual irregularities. Anamnestic data showed that in the structure of inflammatory diseases of female genital organs prevailed the following: colpitis (70.0%), salpingo-oophoritis (30.0%), endometritis (10.0%). In 14.0% of patients, infertility was noted.

In the reproductive anamnesis of patients, there was noted:

- pregnancy – in 65.0% cases;
- woman who has given birth once – in 28.0% of cases;
- among those who have given birth, threatened miscarriage in 60.0% of patients and spontaneous abortion in 14.0%;
- stillbirth – in 2.0% of patients.

The dissonance between microbiological and clinical signs of vaginal candidiasis caught our attention. Ninety percent of patients presented with vaginal discharge. However, during the objective examination the excessiveness of the discharge was confirmed only in 75.0% of patients. In 60.0% of women from two groups were noted hyperemia and swollen vaginal mucosa. However, the microscopic examination revealed the increase of white blood cells in 100.0% of the examined women.

The obtained data showed that the mild or moderate dysplasia of cylindrical epithelium (according to the Bethesda system, ASC-US 'Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance', squamous cell anemia of unknown genesis) was more often observed in women aged 18 to 25 years (61.0%). The PVI test found a predominance of the 16th, 18th, 31st and 52nd types.

Table 1

Candida spp. Sensitivity to Antimycotic Drugs

Candida species	Sensitive to Fluconazole, %	Sensitive to Butoconazole, %
C. albicans	98.8	95.5
C. krusei	75.0	50.0
C. tropicalis+C. albicans	100.0	100.0

According to the histological examination, CIN-I was diagnosed in 86.0% of women; CIN-II – in 14.0% of examined patients.

In our study, the types of *Candida spp.* were as follows:

- *C. albicans* – 90.0%;
- *C. krusei* – 8.0%;
- combination of *C. albicans* with other types – 2.0%.

The assessment of the sensitivity to antimycotic drugs is shown in Table 1.

Prior to initiating therapy, women participating in our study noted the following symptoms:

- vaginal discharge – 75.0%;
- hyperemia and swollen vaginal mucosa – 60.0%;
- dysuria – 15.0%.

We have estimated the rate of clinical symptoms disappearance during the first 72 hours (Fig. 1).

Despite the fact that the clinical effect when using topical antifungal agent developed faster as compared to systemic drug administration, in our study the disease recurrences at 3 and

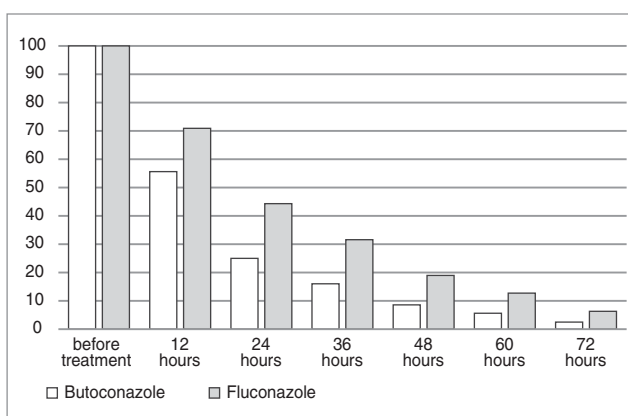
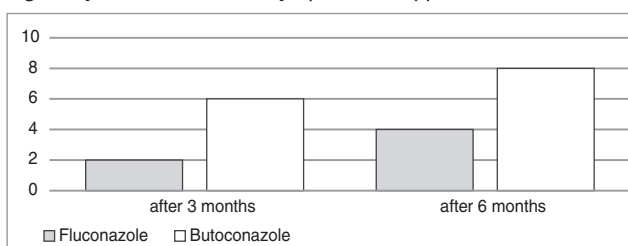


Fig. 1. Dynamics of clinical symptoms disappearance



* – the difference between the indices of the basic group and the comparison group ($p < 0.05$)

Fig. 2. Vaginal candidiasis recurrences, %

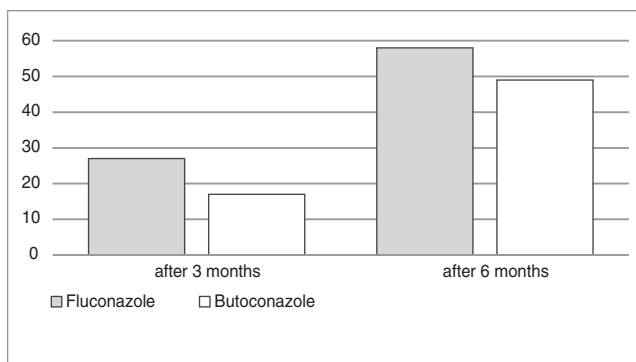


Fig. 3. Dynamics of PVI eradication, %

6 months were occurred significantly rarely with Fluconazole-150 mg than Butoconazole-20 mg/g.

After vaginal candidiasis treatment completion, we have pointed out the full eradication of PVI. It was also clinically and laboratory proved in 27.0% of cases in group I and 17.0% of cases in group II after 3 months of treatment, and after 6 months of treatment in 58.0% of cases in group I and in 49.0% of cases in group II.

Side effects with Fluconazole-150 mg were not found, while with Butoconazole-20 mg/g, a local allergic reaction occurred in 1 case (2.0%).

Conclusions

1. In our study, the most common pathogens of vaginal candidiasis were commensals *Candida spp.*, which were as follows: *C. albicans* – 90.0%; *C. krusei* – 8.0%; combination of *C. albicans* with other types – 2.0%.

2. The clinical effect of antifungal drug of local action Butoconazole-20 mg/g developed faster. However, the clinical effect with Fluconazole-150 mg treatment was manifested in the significantly rare disease recurrences at 3 and 6 months than after the using of Butoconazole-20 mg/g. The full eradication of PVI was clinically and laboratory confirmed after 3 months treatment in 27.0% of patients in group I and 17.0% of patients in group II; after 6 months in 58.0% of patients in group I and 49.0% of patients in group II.

3. The safety in the use of systematic agent Fluzamed (active substance: Fluconazole-150 mg) was confirmed by the lack of adverse reactions after its administration in our study, while Butoconazole-20 mg/g application caused a local allergic reaction in 1 patient (2.0%).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

REFERENCES

- Voronenko Y.V., Shekera O.G., Vdovychenko Y.P. (2016). Topical issues of obstetrics in the practice of a family doctor. Manual for intern doctors and doctors-students of institutions (faculties) of postgraduate education. Edited by Y.V. Voronenko, O.G. Shekera, Y.P. Vdovychenko. «Family Medicine» series. Kyiv.: Publisher O.Y. Zaslavskiy: 346.
- Portal Consilium Medicum: http://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-03-2002/bakterialnyy_vaginoz_i_papillomavirusnaya_infektsiya/?t_fieldset=SOCSERV
- Kira E.F., Muslimova S.Z. (2008). Nonspecific vaginitis and its effect on the reproductive health of a woman (literature review). *Reproduction problems*. 5: 8–13.
- Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Kaigorodova L.A. et al. (2014). Correction of violations of the biocenosis of the vagina: march in place or moving forward? *Reproductive Endocrinology*. 4(18): 92–100.
- Donders G.G., Bellen G., Mendling W. (2010). Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynec Obstet Intv*. 4(70): 234–249.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Scien USA*. 108; 1: 4680–7.

Сведения об авторах:

Горбунова Ольга Владимировна — д.мед.н., доц., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; +38(044)205-49-46.

Заричанская Христина Владимировна — к.мед.н., доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; +38(044)205-49-46.

Статья поступила в редакцию 18.01.2018 г.

Флузамед

капсули №1 (150 мг)

ГРИБОК ТУРБУЄ – ФЛУЗАМЕД ЛІКУЄ



- ❖ Протигрибковий засіб системного застосування¹
- ❖ Показаний при генітальному кандидозі¹
- ❖ Разове застосування при неускладненому кандидозі^{1,2}

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Флузамед.

² Савицькая В.М., Коршикова Р.Л., Вербицкая М.С. Урогенитальный кандидоз: современный взгляд на проблему. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – №5 (23).

ЛІМЕНДА

1 супозиторій
1 раз на добу

супозиторії №7

Метронідазол 750 мг / Міконазол 200 мг

- Протигрибкова дія
- Антибактеріальний та антитрихомонадний ефект
- Можливість застосування з 2-го триместру вагітності¹

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ліменда.



Флузамед. Склад: 1 капсула тверда містить флуконазолу 150 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. Протигрибковий засіб для системного застосування. Селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. **Показання для застосування.** Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною. Кандидозний баланс, коли місцева терапія не є доречною. **Протипоказання.** Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які приймають флуконазолу багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування). Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4. **Можливі побічні ефекти,** в тому числі головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання. **Особливості застосування.** Препарат містить лактозу. **Діти.** Ефективність та безпеність застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені, незважаючи на вичерпні дані щодо застосування препарату Флузамед дітям. Якщо є суттєва потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** К.О. «Ротфарм Компані С.Р.Л», Румунія. **Заявник.** «РОТАФАРМ ЛІМІТЕД», Велика Британія. РТ№/UA/15778/01/01 наказ МОЗ України № 615 від 03.09.14 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Ліменда. Склад: 1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. **Показання.** Для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів та вагінітів, викликаних змिशаними інфекціями. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Побічні реакції.** Частота виникнення системних побічних реакцій є незначною через дуже низький рівень метронідазолу у плазмі при вагінальному застосуванні препарату (2-12% порівняно з пероральним застосуванням). Міконазолу нітрат може спричинити подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби з вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2-6%). Ці симптоми швидко зникають при продовженні лікування. У разі виникнення тяжкого подразнення лікування необхідно припинити. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Зентіва Салдж Урунлері Сан. ве Тірж. А.Ш. **Заявник.** РОТАФАРМ ІПАЧЛАРІ ЛТД. Ш.Т.І, Туреччина. РП №/UA/14636/01/01. Наказ МОЗ України №614 від 21.09.2015 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



В.Л. Дронова¹, О.І. Дронов², 1, Р.С. Теслюк¹

Зміни стану імунітету в пацієнток із гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією в перед- та післяопераційному періодах

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):36-40; doi 10.15574/PP.2018.74.36

Мета — вивчити особливості змін імунного статусу пацієнток із гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією в перед- та післяопераційному періоді для оцінки травматичності оперативних втручань.

Пацієнти та методи. У дослідженні взяли участь 97 пацієнток, яким надавали хірургічну допомогу у відділенні оперативної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Їх розподілено на дві групи: першу — 70 пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією; другу — 27 жінок із симультанною патологією. До дослідження також залучено 26 пацієнток (3-тя група) з ізольованою хірургічною патологією, яким надавали хірургічну допомогу в хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 10 м. Києва. Дослідження проведено протягом 10 місяців 2017 р.

Показники імунного гомеостазу в перед- та післяопераційному періоді вивчено у 27 жінок із симультанними операціями, у 31 жінки, прооперованої з приводу гінекологічної патології, та у 26 жінок — із приводу хірургічної патології.

Концентрацію інтерлейкіну-6 визначено за допомогою імунного аналізатора Access 2 Beckman Coulter, а концентрацію С-реактивного протеїну — за допомогою імунного аналізатора Beckman Coulter AU 480.

Результати. Встановлено, що незалежно від збільшення об'єму операції при симультанній патології відносно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології ступінь травматизації тканин чи операційна травма порівняно однакові, що підтверджує поступове зниження концентрації інтерлейкіну-6 до майже референтних значень.

Висновки. Найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є інтерлейкін-6. Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми. Своєю чергою, С-реактивний протеїн опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження при моніторингу в післяопераційному періоді.

Ключові слова: імунний стан, до та післяопераційний періоди, симультанна, гінекологічна та хірургічна патологія, операційна травма.

Immunity changes in patients with gynaecological, surgical and simultaneous pathology in pre- and postoperative periods

V.L. Dronova¹, O.I. Dronov², 1, R.S. Teslyuk¹¹SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective: to study the features of changes of the immune status of patients with gynaecological, surgical and simultaneous pathology in the pre- and postoperative periods for injury evaluation of surgical interventions.

Material and methods. The study involved 97 patients who provided surgical service in the Department of Operative Gynaecology of SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine». They were divided into two groups: group I comprised 70 patients with isolated gynaecological pathology, in group II included 27 women with simultaneous pathology. In the study 26 patients (group III) were also enrolled with isolated surgical pathology, who were provided a surgical care in the Surgical Department of Municipal Clinical Hospital No. 10 in Kyiv. The study was conducted within 10 months of 2017. The parameters of immune homeostasis in the pre- and postoperative periods were studied in 27 women with simultaneous operations, in 31 women operated for gynecological pathology, and in 26 women - for surgical pathology.

Interleukin-6 was determined using Access 2 Beckman Counter's immune analyser, and C-reactive protein was measured with the Beckman Counter AU 480 immune analyser.

Results. It was established that irrespective of the increasing extent of operation for simultaneous pathology as compared with isolated surgical interventions for gynaecological and surgical pathology, the degree of tissue injury or operational trauma is relatively the same, confirming the gradual reduction the concentration of interleukin-6 to almost reference values.

Conclusions. The most informative indicator of the severity of surgical aggression is interleukin-6. It proportionally reflects the degree and dynamics of operational trauma. In turn, C-reactive protein indirectly reacts to injury and can be used as an additional indicator in monitoring in the postoperative period.

Key words: immunity status, pre- and postoperative periods, simultaneous, gynaecological and surgical pathology, operational trauma.

Изменения состояния иммунитета у пациенток с гинекологической, хирургической и симультанной патологией в пред- и послеоперационном периодах

В.Л. Дронова, А.И. Дронов, Р.С. Теслюк

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель — изучить особенности изменений иммунного статуса пациенток с гинекологической, хирургической и симультанной патологией в пред- и послеоперационном периодах.

Пациенты и методы. В исследовании взяли участие 97 пациенток, которым оказывали хирургическую помощь в отделении оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Их распределили на две группы: первую — 70 пациенток с изолированной гинекологической патологией; вторую — 27 женщин с симультанной патологией. В исследование также включены 26 пациенток (3-я группа) с изолированной хирургической патологией, которым оказывали хирургическую помощь в хирургическом отделении городской клинической больницы № 10 г. Киева. Исследование проведено в течение 10 месяцев 2017 г.

Показатели иммунного гомеостазу в пред- и послеоперационном периоде изучены у 27 женщин с симультантными операциями, у 31 женщины, прооперированной по поводу гинекологической патологии, и у 26 женщин — по поводу хирургической патологии.

Концентрация интерлейкина-6 определена с помощью иммунного анализатора Access 2 Beckman Coulter, а концентрацию С-реактивного протеина — с помощью иммунного анализатора Beckman Coulter AU 480.

Результаты. Установлено, что независимо от увеличения объема операции при симультанной патологии по отношению к изолированным оперативным вмешательствам при гинекологической и хирургической патологии степень травматизации тканей или операционная травма сопоставимо одинаковы, что подтверждает постепенное снижение концентрации интерлейкина-6 до почти референтных значений.

Выводы. Наиболее информативным показателем степени тяжести хирургической агрессии является интерлейкин-6. Он пропорционально отображает степень и динамику хирургической травмы. В свою очередь, С-реактивный протеин опосредствовано реагирует на травму и может быть использован в качестве дополнительного исследования при мониторинге в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: состояние иммунитета, до- и послеоперационный периоды, симультанная, гинекологическая и хирургическая патология, операционная травма.

Вступ

Встановлено, що практично під час усіх хірургічних операцій страждають основні компоненти імунної системи. Це супроводжується розвитком імунодефіциту, головним проявом якого є інфекційні післяопераційні ускладнення [1, 7, 8].

Важливий показник, що характеризує вираженість запальної реакції після перенесеного оперативного втручання, є цитокіновий спектр плазми крові. На сьогодні існує близько 50 різних їх біологічних функцій, мішенями яких слугують клітини практично всіх органів і тканин. Такий широкий спектр біологічної активності обумовлений медіатором розвитку місцевої запальної реакції та острофазової відповіді на рівні організму [3, 4].

У цілому, хірургічне втручання чинить складний і багатогранний вплив на імунну систему — як активаційний, так і супресорний. Операція може діяти по-різному на функціонуючі імунорегуляторні клітини: активація функції ТН₂-клітин веде до розвитку хірургічних інфекцій; активація функції ТН₁-клітин спричиняє септичний шок. Тому комплекс змін в імунній системі під впливом операції можна коротко охарактеризувати як дерегуляція імунітету. Будь-яка хірургічна операція є складним і багатокомпонентним травматичним впливом на організм людини, особливо коли планується оперативне втручання на двох чи більше органах, в яких діагностовано патологічний процес. Тому, природно, виникає питання, чи впливає збільшення об'єму операції при симультанній патології відносно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології на ступінь травматизації тканин, чи операційна травма порівняно однакова.

Хірургічна травма стимулює синтез цитокінів у ранньому післяопераційному періоді, зумовлюючи розвиток синдрому системної запальної відповіді, а іноді — синдрому поліорганної недостатності. Ці зміни можна контролювати шляхом вимірювання активності або концентрації імунокомпетентних клітин

(медіаторів запалення) в сироватці. Особливу увагу приділяють цитокинам, які є маркерами тяжкості хірургічної травми. Ушкоджувальний фактор, у даному випадку операція, впливає на моноцити і макрофаги, які викликають адгезію та агрегацію нейтрофілів, дегрануляцію, виділення вільних радикалів і протеаз, синтез цитокінів: прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів, активацію та агрегацію тромбоцитів, що в результаті ушкоджує епітелій [2, 5, 9, 12].

За деякими даними [4], ІЛ-2 не відображає ступеня операційної травми та не може бути використаний для оцінки такої характеристики.

Стосовно дослідження ІЛ-1 у ході оперативного втручання доведено, що в плазмі крові вміст зазначеного цитокіну збільшується, причому при лапаротомних втручаннях це відбувається з моменту оперативного доступу, а при лапароскопічних — тільки через 6–12 год після перенесеної операції. Характер доступу більш суттєво впливає на плазмову концентрацію ІЛ-1 у 1-шу післяопераційну добу, ніж обсяг та об'єм оперативного втручання [3].

З'ясовано післяопераційну стресову реакцію при ізольованих оперативних втручаннях деяких запальних маркерів, зокрема, прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8). Концентрації ІЛ-1 β у сироватці крові стабільні без значного підвищення в післяопераційному періоді. Рівень ІЛ-6 зростає через 12 год після операції, а максимум досягається через 24 год. Концентрація ІЛ-8 у сироватці крові після ізольованих хірургічних втручань підвищується до 520 \pm 200 нг/л через 36–48 год [10, 11].

Зазначено, що С-реактивний протеїн (СРП) — острофазовий показник запалення. Продукцію СРП стимулюють ІЛ-6 і запальні цитокини. Концентрація СРП досягає максимуму на 2-гу добу після ізольованих хірургічних втручань. СРП опосередковано реагує на операційну травму [4, 6].

З аналізу літератури встановлено особливості змін концентрації прозапальних цитокінів під час ізольованих оперативних втручань. З огляду на поодинокі наукові роботи, які

Таблиця 1

Зміна концентрації ІЛ-6 у сироватці крові жінок (пг/мл)

Група	n	Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові жінок		
		до операції	після операції	
			1-ша доба	3-тя доба
1-ша (гінекологічна патологія)	31	2,9±0,2	(14,79±0,7)*	(6,4±0,2) */**
2-га (симультанна патологія)	27	2,4±0,1	(37,2±1,3)*/**	(8,9±0,3) */**/**
3-тя (хірургічна патологія)	26	2,7±0,1	(14,31±0,6)*/#	(5,2±0,2) */**/#**

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників передопераційного періоду ($p < 0,05$); ** – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після гінекологічної операції ($p < 0,05$); # – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після симультанної операції ($p < 0,05$); *** – різниця достовірна порівняно з показником у 1-шу добу після операції ($p < 0,05$).

характеризують післяопераційну стресову реакцію деяких запальних маркерів при симультанній патології, актуальними вважаємо подальші дослідження цієї проблеми.

Мета дослідження – вивчити особливості змін імунного статусу пацієнток із гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією в перед- та післяопераційному періоді для оцінки травматичності оперативних втручань.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 97 пацієнток, яким надавали хірургічну допомогу у відділенні оперативної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Їх розподілено на дві групи: 1-шу групу становили 70 пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією; 2-гу – 27 жінок із симультанною патологією. До дослідження також залучено 26 пацієнток (3-тя група) з ізольованою хірургічною патологією, яким надавали хірургічну допомогу в хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 10 м. Києва. Дослідження проведено протягом 10 місяців 2017 р. на базі зазначених відділень. Критерії відбору пацієнток для залучення до дослідження: добровільна згода пацієнток на участь у психологічному дослідженні. Загальний обсяг обстеження визначено формою захворювання та завданням дослідження.

Показники імунного гомеостазу в перед- та післяопераційному періоді вивчено у 27 жінок із симультанними операціями, у 31 жінки, прооперованої з приводу гінекологічної патології, та у 26 жінок – із приводу хірургічної патології.

Концентрацію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) визначено за допомогою імунного аналізатора Access 2 Beckman Coulter, а концентрацію СРП – за допомогою імунного аналізатора Beckman Coulter AU 480. Обстеження жінок проведено безпосередньо перед операцією, на 1-шу і 3-тю добу після операції. Усього проведено 252 імунологічні дослідження (ІЛ-6), 420 (СРП).

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

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження цитокінового спектра сироватки крові жінок у перед- та післяопераційному періоді виявлено суттєві зміни середніх показників концентрації ІЛ-6 (табл. 1).

Слід зазначити, що в дослідження не увійшли жінки, які отримували замісну гормональну терапію, імуноотропні препарати, а також пацієнтки з онкопатологією, гіпотиреозом, цитоподібної залози, аутоімунними, ревматичними та інфекційними захворюваннями, патологією шлунково-кишкового тракту в анамнезі.

Виявлено, що концентрація ІЛ-6 у сироватці крові хворих всіх груп до оперативного втручання була істотно зниженою ($p < 0,05$) порівняно з показником у практично здорових осіб (норма – 25–38 пг/мл), особливо в пацієнток із симультанною патологією, що можна пояснити їх віковими особливостями.

У пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією концентрація ІЛ-6 у сироватці крові на 1-шу добу після оперативного втручання підвищилася майже у 5 разів ($14,79 \pm 0,7$ пг/мл) порівняно з показником до операції і вже на наступну добу – поступово знизилася.

У 2-й групі (жінки із симультанною патологією) рівень ІЛ-6 у сироватці крові на 1-шу добу після оперативного втручання значно зріс (у 14,8 раза) порівняно з показником до операції і становив $37,2 \pm 1,3$ пг/мл ($p < 0,05$), однак на наступну добу концентрація вищезазначеного цитокіну знизилася до рівня, у 4 рази вищого за вихідний ($p < 0,05$).

Динаміка змін вмісту ІЛ-6 у крові жінок із хірургічною патологією на 1-шу добу після операції була такою самою, як і при гінекологічній патології, і не характеризувалася норма-

Таблиця 2

Зміна концентрації С-реактивного протеїну в сироватці крові жінок (пг/мл)

Група жінок	n	Концентрація СРП у сироватці крові жінок				
		до операції	після операції			
			1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	4-та доба
1-ша (гінекологічні операції)	31	2,7±0,1	(12,1±0,6)*	(22,3±0,9)*	(17,5±0,5)*	(7,8±0,2)*/***
2-га (симультанні операції)	27	2,4±0,1	(19,5±0,7)*/**	(29,4±0,8)*/**	(21,1±0,7)*/**	(8,1±0,3)*/***
3-тя (хірургічні операції)	26	2,5±0,1	(7,7±0,3)*/**/#	(18,2±0,6)*/**/#	(13,3±0,5)*/**/#	(6,4±0,3)*/**/#/***

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників передопераційного періоду ($p < 0,05$); ** – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після гінекологічної операції ($p < 0,05$); # – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після симультанної операції ($p < 0,05$); *** – різниця достовірна порівняно з показником у 1-шу добу після операції ($p < 0,05$).

лізацією істотно зниженого до операції показника.

На 3-тю добу концентрація ІЛ-6 продовжувала знижуватися у всіх групах, показники цього цитокіну можна було прирівняти до доопераційних.

Таким чином, з високою вірогідністю можна стверджувати, що незалежно від збільшеного об'єму операції при симультанній патології відносно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології ступінь травматизації тканин чи операційна травма порівняно однакові, що підтверджує поступове зниження концентрації цитокіну до майже референтних норм. Проведення симультанних операцій сприяє позитивній індукції імунної відповіді за умов істотного гальмування імунореактивності. При цьому відбувається швидша реабілітація пацієнтів у післяопераційному періоді.

За даними таблиці 2, концентрація СРП у крові хворих усіх груп до оперативного втручання відповідала нормативним значенням.

Оперативне втручання при гінекологічній патології на 1-шу добу призвело до підвищення вмісту СРП майже у 4,4 раза, на 2-гу добу – у 8,3 раза, на 3-тю добу – в 6,5 раза, а на 4-ту добу – майже у 3 рази порівняно з нормативними показниками.

При симультанній патології вміст СРП на 1-шу добу після оперативного втручання зріс порівняно з показником до операції і становив $19,5 \pm 0,7$ пг/мл (підвищення – у 8,1 раза) ($p < 0,05$), на 2-гу добу він перевищив вихідні показники у 12,3 раза, на 3-тю добу знизився до рівня, у 8,8 раза вищого за вихідний, а на 4-ту добу – до рівня, у 3,4 раза вищого за нормативний ($p < 0,05$).

Динаміка змін концентрації СРП у крові при хірургічних втручаннях в усі терміни спостереження після операції була нижчою

за рівнем зростання СРП відносно інших двох груп дослідження, однак тенденція змін зберігалася: зростання на 2-гу добу після операції, а далі – зниження майже до вихідних показників.

Підвищення концентрації СРП у післяопераційному періоді слідувало відтерміновано на одну добу за підвищенням концентрації ІЛ-6 у всіх групах дослідження. Це можна пояснити тим, що відтермінована відповідь СРП є наслідком активації та стимуляції його синтезу ІЛ-6, що підтверджено даними наукової літератури.

Таким чином, найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є ІЛ-6. Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми.

Своєю чергою, СРП опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження при моніторингу в післяопераційному періоді. Швидке і достовірне зниження концентрації ІЛ-6, починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду, найбільш об'єктивно відображає перебіг репаративних процесів, корелюючи з термінами реабілітації хворих у всіх групах.

Висновки

У жінок із симультанною патологією рівень ІЛ-6 у сироватці крові на 1-шу добу після оперативного втручання значно зріс (у 14,8 раза) порівняно з показником до операції і становив $37,2 \pm 1,3$ пг/мл ($p < 0,05$), однак на наступну добу концентрація вищезазначеного цитокіну знизилася до рівня, у 4 рази вищого за вихідний ($p < 0,05$). На 3-тю добу концентрація ІЛ-6 продовжувала знижуватися у всіх групах, показники цього цитокіну можна було прирівняти до доопераційних.

Визначено, що незалежно від збільшення об'єму операції при симультанній патології від-

носно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології ступінь травматизації тканин чи операційна травма порівняно однакові, що підтверджує поступове зниження концентрації цитокіну до майже референтних значень.

Найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є ІЛ-6. Він

пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми.

Своєю чергою, СРП опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження при моніторингу в післяопераційному періоді.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. (2007). Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 4.
2. Завгородний АА. (2017). Цитокиновый ответ после радикальных операций по поводу опухолей кишечника. ScienceRise: Medical Science. 5 (13): 10—14.
3. Иванов ВВ. (2011). Интерлейкиновый статус при оперативном лечении пациентов с ожирением с использованием различных видов доступа. Российский научный журнал. 23: 290—297.
4. Луцевич ОЭ, Гордеев СА, Запорожцев ДА, Прохоров ЮА, Винницкий ЛИ. (2005). Оценка травматичности симультанных лапароскопических вмешательств. Эндоскопическая хирургия. 2: 25—29.
5. Минаев СВ. (2004). Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости. Цитокины и воспаление. 3; 2: 41—46.
6. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. (2011). Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 4: 64—72.
7. Смирнова ЛМ, Гомоляков ИВ. (2010). Цитометрия нейтрофильных гранулоцитов периферической крови как критерий оценки операционного стресса. Клінічна хірургія. 2 (803): 21—25.
8. Хаитов РМ, Пинегии БВ. (1998). Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах. Анналы хирургической гепатологии. 3; 2: 100—110.
9. Шиганова АМ, Выжигина МА, Бунятян КА, Инвиева ЕВ, Винницкий ЛИ, Балаян ОВ, Головкин АС. (2013). Роль иммунного мониторинга при обширных резекциях печени с позиций особенностей операционной травмы и уровня анестезиологической защиты. Анестезиология и реаниматология. 2: 30—34.
10. Balen E, Herrera J, Miranda C et al. (2005). The role of laparoscopy in emergency abdominal surgery. An. S ist. S anit. N avar. 28: 81—92.
11. Chachkhiani I, Gurlich R, Maruna P et al. (2005). The Postoperative Stress Response and Its Reflection in Cytokine Network and Leptin levels. P hysiol. Res. 54: 279—285.
12. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K et al. (2011). Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications. Journal of Intensive Care Medicine. 26 (2): 273—287.

Сведения об авторах:

Дронова Виктория Леонидовна — д.мед.н., проф., руководитель отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

Дронов Алексей Иванович — д.мед.н., проф., зав. каф. общей хирургии №1 НМУ имени А.А.Богомольца; гл.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

Теслюк Роман Святославович — к.мед.н., ст.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

Статья поступила в редакцию 15.01.2018 г.

Н.К. Деменіна¹, Г.І. Іщенко¹, О.А. Волошин²

Вакцинація при вагітності (огляд літератури)

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):41-44; doi 10.15574/PP.2018.74.41

Інфекційні хвороби, яким можна запобігти шляхом вчасної вакцинації, є причиною значного рівня захворюваності та смертності серед матерів, новонароджених і немовлят. Зміни імунної відповіді, що відбуваються у вагітної, як вважають, для того, щоб дозволити жінці виносити плід, можуть перешкоджати розвитку специфічної імунної відповіді на патогенні агенти. Крім прямих переваг для матері, вакцинація під час вагітності, ймовірно, забезпечує прямий вплив на плід та новонародженого через створення пасивного імунітету (трансплацентарне перенесення антитіл, утворених завдяки вакцинації матері).

Ключові слова: вакцинація, вагітність.

Vaccination during pregnancy (literature review)

N.K. Demenina¹, H.I. Ishchenko¹, O.A. Voloshyn²¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Infectious diseases that can be prevented by timely vaccination are a cause of significant maternal, neonatal and infantile morbidity and mortality. Changes of the immune response in pregnant women, which occur in order to allow a woman to carry a baby to term, may interfere with the development of a specific immune response against pathogens. Besides its immediate maternal advantage, vaccination across pregnancy apparently directly impacts on the foetus and infants through the creation of passive immunity (placental transmission of antibodies formed by maternal vaccination).

Key words: vaccination, pregnancy.

Вакцинация при беременности (обзор литературы)

Н.К. Деменина¹, Г.И. Ищенко¹, О.А. Волошин²¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Инфекционные болезни, которые можно предупредить путем временной вакцинации, являются причиной существенного уровня заболеваемости и смертности среди матерей, новорожденных и младенцев. Изменения иммунного ответа, которые происходят у беременной, как считается, для того, чтобы позволить женщине выносить плод, могут препятствовать развитию специфического иммунного ответа на патогенные агенты. Кроме прямых преимуществ для матери, вакцинация во время беременности, вероятно, обеспечивает прямое влияние на плод и новорожденного через создание пассивного иммунитета (трансплацентарное перенесение антител, которые появились благодаря вакцинации матери).

Ключевые слова: вакцинация, беременность.

Одним із найбільших досягнень імунології є розробка вакцин проти деяких інфекційних агентів. Вакцинація стала одним із найбільш успішних та економічно ефективних заходів суспільної охорони здоров'я. Це дало змогу ліквідувати деякі захворювання (віспа) і контролювати багато інших (поліомієліт і кашлюк).

Вакцинація — процес стимуляції захисної адаптивної імунної відповіді проти мікробів шляхом впливу непатогенних форм або компонентів мікробів. Вакцина являє собою біологічний препарат, який підвищує імунітет до конкретної хвороби. Більшість вакцин генерують антитіла, які запобігають ушкодженням унаслідок токсинів або нейтралізують патоген. Вакцини індукують активний імунітет і забезпечують імунологічну пам'ять [1, 8].

Вакцинація під час вагітності захищає як матір, так і плід від захворюваності на певні хвороби, яким можна запобігти за допомогою вакцинації.

За нормальної вагітності материнська імунна система адаптується для сприйняття плода.

Зміни імунної відповіді, що відбуваються у вагітної, як вважають, для того щоб дозволити жінці виносити плід, можуть перешкоджати розвитку специфічної імунної відповіді на патогенні агенти.

Ці імунологічні зміни можуть вплинути на сприйнятливості жінки та плода до деяких інфекційних захворювань і підвищити ризик виникнення більш серйозних наслідків.

Незрілі адаптивні імунні системи новонародженого і недоношеного новонародженого роблять їх особливо уразливими до захворюваності та смертності від інфекції. Імунізація під час вагітності може захистити жінку безпосередньо від інфекцій, яким можна запобігти за допомогою вакцинації, і тим самим потенційно захистити плід. Це також може безпосередньо захистити плід і новонародженого через специфічні антитіла, передані від матері під час вагітності.

Вакцини можна розділити на живі вакцини, мертві вакцини та очищені макромолекули, отримані від патогенних мікроорганізмів [8].

У разі застосування живих вірусних вакцин існує ймовірність того, що вірусна нуклеїнова кислота може бути введена в геном господаря або повернена до вірулентної форми. Крім того, живі вакцини мають потенційний ризик зараження плода.

З цих причин живі вакцини, як правило, протипоказані під час вагітності. Однак такі ризики слід порівнювати з очікуваним ризиком зараження інфекцією та його ускладненнями. Співвідношення ризик-користь від введення живих вакцин під час вагітності необхідно оцінювати індивідуально для кожного пацієнта на консультації з лікарем-інфекціоністом [4, 8].

Часто імунітет, наданий інактивованими вакцинами, поступається тому, який формується після живих вакцин. Це відбувається тому, що реплікація живих мікробів протистоїть хазяїну вищою і більш стійкою дозою антигену. Крім того, оскільки ці препарати часто ін'єкційні, імунна відповідь не відбувається на місці природної інфекції.

Сьогодні використовують три загальні форми очищених макромолекулярних вакцин: інактивовані токсини, кон'юговані вакцини, субодичні вакцини.

В ідеалі жінка має бути вакцинована проти захворювань, які піддаються профілактиці, до вагітності. Ризик для розвитку плода від вакцинації матері під час вагітності має суто теоретичний характер. Немає жодних доказів щодо ризику для плода при вакцинації вагітної з інактивованим вірусом або бактеріальними вакцинами чи токсоидами. Живі вакцини, що вводяться вагітній, становлять теоретично ризик для плода; саме тому живі, ослаблені вірусні і живі бактеріальні вакцини, як правило, протипоказані під час вагітності [7].

Переваги вакцинації вагітних жінок зазвичай вищі за потенційні ризики, коли ймовірність виникнення захворювання є високою, коли інфекція становитиме ризик для матері або плода, і коли вакцина навряд чи завдасть шкоди [1].

Вакцини, рекомендовані для використання під час вагітності та в післяпологовий період

Грип, вірус РНК із серотипами А і В, відповідає як за ендемічний, так і за пандемічний грип. Обидва типи відповідають за ендемічний грип, тоді як тип А, завдяки антигенному дрейфу поверхневих білків гемаглютиніну та нейрамінідази, відповідає за пандемії грипу. За час одного сезону грипу очікують, що близько 20% населення США захворіє, при цьому кількість

захворілих під час пандемії збільшується до 50%. Щороку у 20% вагітних жінок спостерігаються прояви захворювань верхніх дихальних шляхів, при цьому в 10% лабораторно підтверджується грип [2].

Імунізація є найкращою стратегією профілактики грипу, як підтверджує поточна рекомендація CDC, що всі вагітні жінки отримують інактивовану вакцину проти грипу (ІІV) під час сезону грипу.

Вакцинація від дифтерії, правця та кашлюка включена до стандартного графіка вакцинації в США у дітей із двомісячного віку. *C. tetani* виділяє тетраноспазмін нейротоксин, який викликає прояви правця або тривале скорочення м'язів [3, 6, 10].

Коринебактерія дифтерії викликає інфекції верхніх дихальних шляхів під назвою «дифтерія». Правець і дифтерія — це інфекції практично ліквідовані в США через рутинну вакцинацію, що не можна сказати про кашлюк — респіраторну інфекцію, спричинену *Bordetella pertussis*.

Необхідні інноваційні стратегії для запобігання дитячому кашлюку, враховуючи, що діти не мають адекватного імунного захисту від кашлюка до досягнення щонайменше шестимісячного віку після 2–3 доз вакцин. Одна зі стратегій полягає в тому, щоб створити так званий «кокон» для дитини шляхом вакцинації її найближчих родичів та осіб, які з нею контактують. У 2005 р. CDC рекомендував, щоб невакциновані жінки після пологів та інші особи, які тісно контактують із новонародженими, отримували вакцину проти дифтерії, правця та кашлюка (Tdap) для зменшення ймовірності появи кашлюка в дитини [3, 8].

У жовтні 2011 р. Консультативний комітет CDC із практики імунізації (ACIP) розглянув поточні дані про безпеку, потенціальний захист від дитячого кашлюка від трансплацентарно переданих материнських антитіл і проаналізував результати вакцинації під час вагітності, які перевершили післяпологову профілактику. Під час цієї наради CDC змінив свою програму «КОКОН» на рекомендацію щодо вакцинації неімунізованих жінок під час другого або третього триместру вагітності.

Планова вакцинація дітей та молоді сприяла різкому зменшенню частоти виявлення кору, паротиту та краснухи у США. З огляду на те, що КІР-ПАРОТИТ-КРАСНУХА (MMR) є живою ослабленою вакциною і протипоказана вагітним, необхідно запитувати жінок дітородного віку перед вакцинацією про наявність

вагітності, щоб уникнути зачаття протягом чотирьох тижнів після вакцинації. Хоча ризик пошкодження плода внаслідок інфекції, викликані вакциною, є теоретичним, потенційний серйозний наслідок інфікування під час вагітності перевищує потенційну користь вакцинації. Вакцина в реєстрі вагітності не демонструє жодних повідомлених випадків синдрому вродженої краснухи після випадкової вакцинації в першому триместрі. Усі вагітні, які мають ризик зараження краснухою, повинні бути щеплені безпосередньо після пологів, що дає змогу знизити або усунути ризик при подальших вагітностях і ризик для дітей.

Вірус вітряної віспи (VZV), член сім'ї вірусу герпесу, викликає вітряну віспу. Хвороба зазвичай проявляється стійкою висипкою упродовж 4–7 днів, під час яких інфікована особа є дуже заразною. Інфекція під час вагітності пов'язана з висипкою новонароджених або синдромом вродженої вітряної віспи, яка характеризується рубцями шкіри, гіпоплазією кінцівок, низькою масою тіла і багатьма іншими аномаліями. Вакцина від вітряної віспи, жива ослаблена вакцина, вперше винайдена в 1995 р., коли в країні реєструвалося понад 4 млн випадків, понад 10 тис. госпіталізацій та приблизно 150 смертей на рік, за даними США. Імунітет щодо вітряної віспи повинен бути встановлений для всіх вагітних жінок у ранні терміни вагітності за наявності в анамнезі інфекції, вакцинації або документально підтвердженого серологічного імунітету. Усім вагітним, які схильні до інфікування вірусною віспою, слід провести консультування щодо ризиків перинатальної інфекції та рекомендувати негайно звернутися до лікаря за першої підозри на захворювання. Вакцина проти вітряної віспи протипоказана під час вагітності через його живу формулу. Подібно до вакцинації від краснухи випадки вродженого синдрому вітряної віспи не зареєстровані після випадкової вакцинації на ранніх термінах вагітності.

Вакцини, рекомендовані під час вагітності та в післяпологовий період з урахуванням факторів ризику й особливих обставин

Вірус гепатиту А (HAV), пікорнавірус РНК, викликає лихоманку, нудоту, біль у животі та жовтяницю через гостре ураження печінки. Фактори ризику включають подорож до ендемічних районів, чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками, контактування з ВІЛ-інфікованими або тими, хто отримує концентрати факторів згортання через пору-

шення системи згортання крові. Вагітні жінки повинні отримувати вакцину проти вірусу гепатиту А, коли ризик зараження вищий за теоретичний ризик від введення інактивованої вакцини.

Вірус гепатиту В (HBV), вірус ДНК, викликає гостре інфікування печінки із запаленням, блюванням і жовтяницею. Усі вагітні жінки повинні бути обстежені на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) у рамках стандартного допологового обстеження. Новонароджені, які входять до групи ризику, мають проходити лікування з профілактичним введенням HB-імуноглобуліну (HBIG) та отримувати першу дозу вакцини проти HBV протягом перших годин життя. Серія вакцин із трьома дозами HBV повинна бути запропонована для вагітних жінок, які не щеплені та мають високий ризик зараження інфекцією, зокрема тих, які мають одного або декількох сексуальних партнерів протягом останніх шести місяців, статевого партнера з гепатитом В в анамнезі або того, хто хворіє в теперішній час, а також для жінок-споживачів ін'єкційних наркотиків [6, 8].

Streptococcus pneumoniae (пневмокок) — грампозитивна бактерія, пов'язана зі значним рівнем захворюваності на пневмонію, бактеріємію, менінгіт і отит середнього вуха, а також смертності від них. Фактори ризику включають хронічні захворювання серця, хронічні захворювання легень, зокрема, астму, діабет, куріння сигарет, алкоголізм, хронічні захворювання печінки, кохлеарні імплантати, вроджені або набуті імунодефіцити, захворювання, що потребують терапії імунодепресантами, серповидно-клітинну хворобу та інші гемоглобінопатії. На сьогодні достовірно невідомо, чи пасивний імунітет сприяє захисту дитини від захворювання.

Близько 1000 осіб у США страждають від менінгококової інфекції (менінгіту та сепсису), викликані інкапсульованою бактерією під назвою *Neisseria*. Незважаючи на застосування антибіотиків, рівень смертності становить 10–15%, при цьому до 20% осіб, які залишилися в живих, страждають від значних наслідків, зокрема, від ампутації кінцівок, від інсультів і нейрокогнітивних аномалій, таких як судомні напади, глухота і важкі когнітивні порушення. Існує дві ефективні вакцини проти менінгококової інфекції: чотиривалентна менінгококова кон'югатна вакцина (MCV4) і чотиривалентна полісахаридна вакцина (MPSV4). Обидві MCV4 та MPSV4 є інактивованими продукта-

ми, тому їх не слід пов'язувати з несприятливими наслідками для матері або плода. Однак, з огляду на відсутність достовірних даних про безпеку, MCV4 та MPSV4 необхідно використовувати під час вагітності з урахуванням усіх факторів ризику, описаних вище [8].

Незважаючи на те, що в рамках національних програм вакцинації в США спостерігається значне зменшення кількості вакцино-запобіжних захворювань, вакцинація під час вагітності залежить від материнсько-плодової безпеки.

Вакцинація під час вагітності є важливим профілактичним заходом у звичайній акушерській практиці, спрямованим на захист матері, плода і новонародженого. Вакцини проти грипу і Tdap спеціально рекомендовані для всіх вагітних, а інші — в післяпологовий період (MMR і вітряної віспи) або залежно від факторів ризику (гепатити А та В, пневмо-

кова і менінгокова вакцини). Теоретично, інактивовані вакцини повинні бути безпечними для застосування під час вагітності, але для більшості вакцин конкретні дослідження або дані про використання під час вагітності обмежені [5, 8, 9].

Таким чином, подальші дослідження щодо вакцинації під час вагітності мають бути спрямовані на вивчення імуногенності та безпеки для матері й новонародженого, а також на встановлення прямих переваг для плода і новонародженого. У світлі уявних та фактичних перешкод для збільшення охоплення дорослих вакцинацією з приводу хвороб, яким можна запобігти при вакцинації, акушери-гінекологи повинні брати активну участь у вакцинації вагітних.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. (2011, May 20). Ten great public health achievements — United States, 2001—2010. Morbidity and mortality weekly report. 60 (19): 619—623.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013, Feb 1). Noninfluenza vaccination coverage among adults — United States, 2011. Morbidity and mortality weekly report. 62 (4): 66—72.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013, Feb 22). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report. 62 (07): 131—135.
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety. (2014, Nov). Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence. WHO: 29. Access mode: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf.
- Gonik B, Fasano N, Foster S. (2002). The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. Am J Obstet Gynecol. 187: 984—988.
- Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. (2017). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States: MMWR. 66 (5): 136—138.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, Grogg SE, Poland GA et al. (2009). Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 49: 817—840.
- Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS, eds. (2000). Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking. The National Academies Press. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121214>.
- Swamy GK, Heine RP. (2015). Vaccinations for Pregnant Women. Obstetrics and gynecology. 125 (1): 212—226.
- World Health Organization. (2006, May 19). Tetanus vaccine: WHO position paper, Weekly Epidemiological Record. Geneva. 81 (20): 197—208.

Сведения об авторах:

Деменина Надежда Каземировна — к.мед.н., н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «И ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Ищенко Анна Ивановна — к.мед.н., н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Волошин О.А. — НМАПО имени П.Л. Шуплика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 25.12.2017 г.

УДК 612.017.11

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, І.В. Сокол,
В.О. Берестовий, А.М. Мартич, Р.М. Ворона**
**Внесок натурального ауто-IgM
у вроджений імунітет**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):45-51; doi 10.15574/PP.2018.74.45

Натуральні ауто-IgM синтезуються у В1-клітинах (CD5+ миші; CD20+CD27+CD43+CD70 — у людей) та відіграють значну роль у захисті організму від вторгнення антигенів різного генезу, підтримують імунохімічний гомеостаз організму, регулюючи кліренс апоптичних клітин, виконують протизапальну функцію, регулюють аутореактивні антитіла та видаляють протеїни з незавершеним або дефектним фолдингом. Ці спостереження стали поштовхом для пошуку шляхів терапевтичного застосування натуральних ауто-IgM, збільшення їх кількості *in vivo*, а також застосування моноклональних і поліклональних препаратів IgM.

Ключові слова: натуральні ауто-IgM антитіла, імунітет, В1-клітини.

Contribution of natural auto-IgM in congenital immunity

M.V. Makarenko, D.O. Govsieiev, I.V. Sokol, V.O. Berestoviy, A.M. Martych, R.M. Vorona

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Natural auto-IgM are synthesized in B1-cells (CD5+ mice, CD20+CD27+CD43+CD70 — in humans) and play a significant role in protecting the body from the invasion of antigens of different genesis, maintain the immunochemical homeostasis of the organism, regulate the clearance of apoptotic cells, perform anti-inflammatory function, regulate autoreactive antibodies and remove proteins with unfinished or defective folding. These observations became the impetus for finding ways of therapeutic use of natural auto-IgM, increasing their amount of *in vivo*, and the use of monoclonal and polyclonal IgM preparations.

Key words: natural auto-IgM antibodies, immunity, B1-cells.

Вклад натурального ауто-IgM во врожденный иммунитет

M.V. Makarenko, D.A. Govseiev, I.V. Sokol, V.O. Berestoviy, A.H. Martych, R.H. Vorona

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

Натуральные ауто-IgM синтезируются в В1-клетках (CD5+ мыши; CD20+CD27+CD43+CD70 — у людей) и играют существенную роль в защите организма от вторжения антигенов разного генеза, поддерживают иммунохимический гомеостаз организма, регулируя клиренс апоптических клеток, выполняют противовоспалительную функцию, регулируют аутореактивные антитела и удаляют протеины с незавершенным или дефектным фолдингом. Эти наблюдения стали толчком для поиска путей терапевтического применения натуральных ауто-IgM, увеличения их количества *in vivo*, а также применения моноклональных и поликлональных препаратов IgM.

Ключевые слова: натуральные ауто-IgM антитела, иммунитет, В1-клетки.

Вступ

Імунологія як наука виникла відносно нещодавно, якщо міряти виключно часовими та історичними мірками. Наприкінці XIX ст. — початку XX ст. відбувся перший поступ у цій галузі. Кох, Мечников, Ерліх та десятки інших вчених висунули власні теорії відносно імунітету, що стало міцним фундаментом спочатку для теоретичної, а потім і клінічної імунології.

Близько середини XX ст. в імунологів вже склалися певні уявлення про функціонування імунної системи на базі емпіричних та експериментальних даних, саме тоді і була закладена класична теорія функціонування імунної системи.

Гуморальна теорія імунітету бере початок ще з 1908 р. Пауль Ерліх отримав Нобелівську премію за розробку гуморальної теорії імунітету, проте підтвердження цих даних довелося чекати аж до 1937 р., коли Тіселіус та Кабат зробили перший крок у розумінні молекулярної будови антитіл [6] і довели їх комплексну структуру, використовуючи метод електрофо-

резу. Пізніше, у 70-х роках XX ст., Родні Портер та Джеральд Едельман розшифрували структуру антитіл, що завершило будь-які можливі суперечки в даному питанні і дало новий виток як теоретичній, так і клінічній імунології.

На сьогодні відомо, що імуноглобуліни — це білкові сполуки, які утворюються у відповідь на антиген, ендогенний або екзогенний, та виконують дві функції: антиген-зв'язуючу та ефекторну. В організмі існує 5 видів імуноглобулінів: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, вони різняться за будовою, амінокислотним складом і функціями.

У класичній імунології імуноглобуліни розглядалися виключно як агенти, що нейтралізують антиген, про який організм уже має певну компетенцію. Іншими словами, імуноглобуліни вважалися інструментом імунної системи, що забезпечує специфічну відповідь на антиген. Проте сучасні дослідники відкидають таку категоричність і вважають імуноглобуліни посередниками між імунною

системою та цілим організмом, які мають прямий вплив на гомеостаз [17, 18, 57].

Імуноглобуліни, які циркулюють в організмі, умовно можна розділити на два типи: імуноглобуліни, що виникли у відповідь на екзогенну антигенну стимуляцію, та вроджені імуноглобуліни. Останні синтезуються субпопуляціями В-лімфоцитів у незначних кількостях, проте саме вони відіграють важливу роль у підтриманні сталості внутрішнього середовища організму. Саме про ці аутоантитіла та про ауто-IgM зокрема і йтиметься в даній статті.

Великим поштовхом у розумінні даного питання стало вивчення природних аутоантитіл людини, зокрема, ауто-IgG, IgM та IgA, які становлять невелику частку усіх антитіл людини, постійно синтезуються та наявні в сироватці крові й інших біологічних рідинах здорової людини [2].

Роль імунітету в підтриманні гомеостазу

В організмі людини імунна система підтримує антигенний гомеостаз, для підтримки якого існує багато різноманітних «важелів впливу», такі як неспецифічна ланка імунітету (нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, макрофаги, дендритні клітини тощо) та специфічна ланка (В-клітини, бластоцити, імуноглобуліни тощо). Неспецифічна ланка відповідає за первинний контакт з антигеном, оскільки тільки під час контакту неспецифічного імунітету з антигеном імунна система здобуває компетенцію про антиген, який потрапив в організм. Після цього відбувається презентація макрофагами, моноцитами та дендритними клітинами антигенів на комплексах гістосумісності клітинам специфічного імунітету, які вже реагуватимуть при повторному прониканні цього антигену в організм.

У процесі життєдіяльності в організмі людини відбувається безперервний процес поділу та загибелі клітин, так званий клітинний кліренс. Усі тканини знаходяться у рівновазі між апоптозом та поділом. Та саме імунна система підтримує гомеостаз загалом, беручи безпосередню участь у кліренсі апоптичних клітин.

Існує концепція імунохімічного гомеостазу, «наріжним каменем» якої є вроджені аутоантитіла. Відповідно до цієї концепції рівні продукції вроджених антитіл регулюються за принципом зворотного зв'язку між кількістю та доступністю відповідних антитіл. У кожній людини рівні аутоантитіл різні, це пов'язано з різним рівнем експресії, секреції та виділення

в міжклітинний простір будь-яких цитоплазматичних, мембранних, ядерних чи інших антигенів. Але у процесі розвитку аутоімунної патології картина зміниться унаслідок порушення природної динаміки клітинних популяцій організму. Більшість аутоімунних захворювань безпосередньо пов'язані з активацією смерті спеціалізованих клітин шляхом апоптозу та некробіозу. Стійке підвищення позаклітинного ендогенного антигену призводить до зсувів у синтезі аутоантитіл відповідної специфічності [1, 16].

Як приклад можна навести ятрогенне підвищення ауто-Ig до хоріонічного гонадотропіну людини, який вводять під час підготовки жінки до екстракорпорального запліднення. У 60% жінок знаходять підвищені титри ауто-Ig до хоріонічного гонадотропіну людини навіть через півроку після даної процедури [3].

При цукровому діабеті 2-го типу спостерігається компенсаторне збільшення експресії рецепторів до інсуліну м'язовою тканиною, іншими словами, організм намагається компенсувати порушення якості рецепторів їх кількістю [27]. Таке збільшення рецепторів не може обійти увагою ауто-Ig, тому їх кількість також зростає [52]. У більшості випадків аутоантитіла беруть участь у кліренсі не безпосередньо, а опосередковано. Вони можуть запускати апоптоз клітин мішеней або ж виступати як опсоніни-сигнатури, які позначають ендогенні молекули або часточки, що підлягають утилізації [51].

Властивості IgM

IgM являє собою один з основних класів Ig у нашому організмі. Він є мембран-асоційованим Ig, який експресується під час В-клітинного онтогенезу в ході антиген-специфічних імунних реакцій у вигляді антитіл, що секретуються. Молекулярна маса мономерного IgM становить 190 кДа. В організмі людини IgM циркулює у вигляді пентамера, а в деяких випадках — гексамера, що має підвищену авідність до зв'язування антигена. IgM існує у формі пентамерної макромолекули завдяки J-ланцюгам. Молекулярна маса пентамерного IgM дорівнює 970 кДа.

Як відомо, IgM може реагувати з двома типами рецепторів, а саме: Fc α / μ R та полімерним Ig-рецептором [34, 55].

Однак неправильно вважати їх специфічними виключно до IgM, оскільки вони також чутливі до IgA. CD 22, інгібуючий корецептор на В-клітинах, також може виступати в ролі

рецептора для IgM через його сіалопротеїн-зв'язуючий домен [4]. Крім вищевказаних рецепторів, існують також TOSO-регулятор Fas-індукованого апоптозу, який має афінність до IgM. TOSO являє собою трансмембранний білок, молекулярна маса становить близько 60 кДа, експресується переважно лімфоцитами і після зв'язування з IgM активує В-клітини, систему комплементу і підвищує антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність [37, 56].

Природні ауто-IgM

У здорової людини циркулюючі форми IgM, які виникли без екзогенного стимулу (антигени, вакцинація), в науковій літературі називаються «природними», а IgM, що виникли у відповідь на антигенні стимули, — «імуними». І цю різницю важливо розуміти в контексті даного огляду. Оскільки натуральні ауто-IgM мають більш широкий функціонал, і для їх синтезу не потрібна антигенна стимуляція, за винятком ендогенної стимуляції аутоантигенами, при порушенні ауто толерантності. Найкраще природні ауто-IgM вивчені у мишей, у них ауто-IgM часто не мають N-ділянок і генетично закодовані або все ж мають мінімальні соматичні гіпермутації. Значно менше відомо про людські аналоги ауто-IgM. Натуральні ауто-IgM можуть мати виражену поліреактивність, тоді як деяким клонам ауто-IgM притаманна висока антигензв'язуюча специфічність [22].

Ауто-IgM є поліклональними з клонами, що мають специфічність до деяких, але не всіх аутоантигенів, тобто для деяких найбільш поширених епітопів, наявних на філогенетичних антигенах. Деякі з цих IgM клонів, які мають реакційну здатність до аутоантигенів, були ідентифіковані, наприклад, клони IgM зі специфічністю до рецепторів лейкоцитів (IgM-антилейкоцитарні антитіла) [41, 42], Fc-домен IgG, ревматоїдний фактор [15, 26], компонентів комплементу [54], колагену, тиреоглобуліну, внутрішньоклітинних компонентів, таких як цитоскелетні білки, цитозольні ферменти, ДНК, нейтрофільні цитоплазматичні ферменти [7, 65], та окислених неадетермінант (фосфорилхолін). Компетенція щодо цих аутоантигенів здобувається при окисленні ліпідів або коли клітини завершують життя шляхом апоптозу [9, 25]. Крім цього, вродженні ауто-IgM завдяки своїй поліреактивності також перехресно реагують із молекулами, що експресуються різноманітними

ми патогенами, а саме *Streptococcus pneumoniae*, та іншими антигенами, такими як віруси та паразити [9, 10, 25].

У процесі огляду цих даних висунуто припущення, що зазначені аутоантитіла є захисними (перша лінія захисту). Природні аутоантитіла IgM впливають на аутоімунні процеси в організмі і, попри їх помірну аутореактивність, діють на користь організму, зв'язуючись з ідіотиповими детермінантами на аутореактивному IgG, забезпечуючи цим ще один механізм захисту організму від аутоагресії [5, 7].

Синтез натуральних ауто-IgM у В1-клітинах та ауто-IgM не В-клітинного походження

Натуральні ауто-IgM вважаються продуктами синтезу В1а В1b (CD20+CD27+CD43+CD70) лімфоцитів, що становлять близько 1–5% усієї В-популяції. Ця субпопуляція вважається рудиментарною, генерується в печінці та кістковому мозку ще в ранньому онтогенезі, найбільш поширена в перитонеальній та плевральній порожнинах, здатна до розселення у вогнища запалення та у власну пластинку слизової шлунково-кишкового тракту [19].

Однак із місцем синтезу натуральних ауто-IgM не все так категорично і однозначно. Дослідники наводять дані про синтез натуральних ауто-IgM у клітинах, які не відносяться до імунної системи, а саме: епітеліальні клітини печінки, тонкого кишечника та ракових пухлин. Беручи до уваги те, що епітелій відіграє важливу роль у захисті організму та імунному нагляді і є первинним бар'єром, що контактує з антигеном, не дивно, що вчені почали пошук альтернативних місць синтезу Ig саме з нього. Історично склалося, що епітелій вважали лише пасивним бар'єром проти вторгнення антигенів, чого в принципі вистачає для бактерій-коменсалів, а щодо захисту від патогенної флори цього іноді недостатньо. Однак очевидно, що епітеліальні клітини здатні викликати імунну відповідь посередництвом синтезу білків дефензинів [20, 49, 50], розпізнанням патологічних молекулярних патернів [20, 49, 50, 59, 62] і синтезом власних натуральних ауто-IgM [69].

Роль натуральних ауто-IgM у підтримуванні імунної рівноваги

Натуральні ауто-IgM можуть відігравати різноманітну роль в організмі при захворюваннях. Водночас, численні дослідження підтверджують внесок натуральних ауто-IgM у вроджений

імунітет і захист від інфекційних агентів, більш пізні дослідження наводять дані про їх потенційно важливу роль у забезпеченні імунного гомеостазу та запобіганні надлишкової запальної відповіді. Ці спостереження є теоретичною основою для розробки шляхів використання терапевтичного потенціалу натуральних ауто-IgM.

Антагонізм вроджених ауто-IgM та аутореактивних IgG

Вроджені ауто-IgM відіграють важливу роль у гальмуванні аутоімунних реакцій організму. Захисна роль вроджених ауто-IgM найбільш продемонстрована в дослідній моделі на мишах, в яких системний червоний вовчак викликали шляхом екзогенного введення антинуклеарних IgM. Добре вивчені механізми, за допомогою яких вроджені ауто-IgM забезпечують захист і попереджують розвиток аутоімунного запалення. Даний захист можливий двома шляхами, а саме: видалення неоантигенів через зв'язування вроджених ауто-IgM з окисленими неопредетермінантами [17], безпосереднє інгібування аутореактивного IgG посередництвом вродженого ауто-IgM з антилейкоцитарною активністю [40], нейтралізація патогенних аутоантитіл IgG посередництвом вроджених ауто-IgM з антидіотиповою активністю, конкурентне інгібування шляхом зв'язування з антигенними детермінантами [32], гальмування активності комплементу шляхом зв'язування ауто-IgM з компонентами комплементу [54] і гальмування синтезу аутореактивних IgG шляхом зв'язування вродженого ауто-IgMpFcμR рецепторами B-клітин [8, 18, 21, 31, 39, 43].

Наявність патогенних ауто-антитіл IgG призводить до компенсаторного збільшення вродженого ауто-IgM для протидії як аутореактивному IgG, так і запобіганню запальних реакцій. Можна припустити, що перехід аутоімунного захворювання із безсимптомної стадії в стадію виражених клінічних симптомів відбувається внаслідок виснаження пулу цих вроджених ауто-IgM, що може свідчити про компенсаторний характер даних імуноглобулінів, якщо йдеться про аутоімунні захворювання. На користь цих даних свідчить те, що системний червоний вовчак перебігає більш виражено і швидше в мишей із дефіцитом IgM [14].

Натуральні ауто-IgM та їх роль у захисті від інфекції

Перші дані про вирішальну роль натуральних аутоантитіл у боротьбі з інфекціями дій-

шли з доказів того, що пацієнти з первинним дефіцитом імуноглобулінів відображають високу чутливість до рецидивних інфекцій, збудниками яких виступають бактерії, віруси, грибки та паразити. Так, наприклад, у досліді на тваринах, штучно введених у стан імунодефіциту, відновлення пулу натуральних аутоантитіл шляхом введення моноклонального натурального ауто-IgM відновлює опірність цих тварин до деяких інфекцій. Це пояснюється здатністю поліклональних ауто-IgM безпосередньо розпізнавати широкий спектр патологічних молекулярних патернів. Це сприяє гальмуванню росту патогенних мікроорганізмів шляхом їх безпосередньої нейтралізації або активації класичного шляху системи комплементу і росту гуморальних імунних реакцій, що приводить до підвищеного фагоцитозу цих опсонізованих патогенів [29, 30, 33, 36, 48, 60, 70].

Роль натуральних ауто-IgM у профілактиці інфекцій, імовірно, виходить за рамки простої нейтралізації та опсонізації. Так, одразу після проникнення патогенного агента в організм натуральні ауто-IgM створюють основу для формування імунної відповіді організму (це відбувається шляхом сприяння розпізнанню патогенів антиген-презентуючим клітинам), направляють подальшу поляризацію відповіді T-клітин і беруть участь в індукції імунної пам'яті [23, 53].

Чи можемо ми підвищити натуральний ауто-IgM *in vivo*?

В останніх дослідженнях наведено декілька стратегій підвищення рівнів натуральних ауто-IgM.

Після спленектомії або термічної травми в пацієнтів часто розвивається селективна втрата циркулюючих IgM, в складі яких є ауто-IgM, що проявляється підвищеною чутливістю до певних типів інфекцій. Існує багато доказів про можливість коригування рівня натуральних ауто-IgM, наприклад, екзогенне введення інтерлейкіну-18 може відновити вироблення натуральних ауто-IgM, що, своєю чергою, приведе до підвищення опірності організму до різноманітних інфективних [35, 38].

Існують інші стратегії підвищення рівнів натуральних ауто-IgM, наприклад, парентеральне введення патологічних молекулярних патернів, а саме: неметильованих фрагментів CpG, що активують B-клітини шляхом активації ТОЛЛ-подібного рецептора 9-го типу. Але ці методи не застосовуються

у зв'язку з їх незначною ефективністю та доказовістю [28, 45].

Застосування IgM-збагачених препаратів

Використання виділеного з плазми натурального ауто-IgM може бути практично та економічно доцільним. Аналогічно методиці внутрішньовенного введення імуноглобулінів класу G можна використовувати терапевтичний потенціал IgM для лікування широкого спектра патологічних станів [11, 12].

З цією метою можна використовувати препарат IVIgM, який містить 12% IgM. Існують дані про успішне лікування ним інфекцій, сепсису та при відторгненні трансплантату [47, 54, 61, 66].

Терапевтична ефективність IVIgM підтверджена при комплемент-залежних запальних станах на експериментальних моделях, таких як увеїт, міастенія та розсіяний склероз. У ході дослідження цих механізмів захисту стало відомо, що IVIgM може індукувати апоптоз мононуклеарних клітин, пригнічувати функції Т-клітин, а також запобігати активації каскаду компонентів комплементу при запаленні [54, 63, 64].

Застосування моноклональних антитіл IgM

Позитивні результати отримано за допомогою поліклональних натуральних ауто-IgM у мишей, що мали аутоімунні захворювання. Два такі моноклональні антитіла (отримані з сироватки або згенеровані рекомбінантно) — IgM22 та IgM46 — виявили позитивний ефект при хронічному вірус-індукованому демієлінізуючому захворюванні та лізолецитин-індукованій демієлінізації в мишей, сприяли ремієлінізації [13, 67, 68], а також стали потенційними кандидатами для клінічних випробувань.

Обговорення

Класична імунологія розглядає імунну систему в організмі виключно як «мілітаристичну організацію», головним завданням якої є захист організму від антигенного впливу, посередництвом як специфічного, так і неспецифічного імунітету. Звісно, класичні уявлення про функціонування імунної системи є блискучою інтелектуальною конструкцією, однак ці уявлення ігнорують власне функціонування організму, а також його саморегуляцію.

Якщо раніше імунну систему вважали інструментом регуляції антигенного гомеостазу, то сьогодні імунологія зробила великий крок у розумінні впливу імунної системи на гомеостаз організму не тільки в контексті антигенного впливу.

Так, наприклад, ще донедавна наявність антитіл до власних тканин у плазмі крові людини вважали проявом імунопатологічного стану, який загрожує життю та здоров'ю, але дані досліджень останніх десятиліть свідчать про те, що наша імунна система знаходиться у стані помірної аутоімунізації. Імунна система в цьому розумінні дуже схожа на нервову. Як у головному мозку існує проєкція всього тіла, так званий гомункулус Пенфілда, так і імунна система має подібну «карту» організму, яку вчені називають «імунокулус».

Вивчення властивостей вроджених антитіл дає нам уявлення про те, як природа, створюючи ці антитіла, виконала надзвичайно складне завдання щодо захисту організму не тільки від екзогенних втручань в антигенний гомеостаз, але й від різноманітних аутогенних антитіл, які синтезуються організмом у процесі життєдіяльності. Саме вроджені ауто-IgM відіграють у цьому процесі важливу роль. Завдяки низькій афінності, проте високій авідності ці аутоантитіла активують розгортання захисних механізмів організму. Саме активація цих аутоантитіл дає час для адаптації адаптивної імунної системи до високоспецифічної відповіді на чужорідні антигени та зменшує навантаження на організм. Крім того, оскільки природні ауто-IgM взяли на себе ще одне завдання — пригнічування надмірної запальної відповіді, яка може зашкодити організму, не дивно, що ці антитіла, які вперше виникли ще в хрящових риб, збереглися в ході еволюції, і чому саме природні ауто-IgM становлять близько 70–80% усього циркулюючого пулу IgM.

Незважаючи на високий відсоток вроджених ауто-IgM, у репертуарі циркулюючого IgM організму кількість аутоантитіл із віком стрімко зменшується [5, 24, 44, 58] або їх титр залишається на такому ж рівні, але якісні показники цих аутоантитіл знижуються [46]. Це наводить на аналогію з фолікулярним запасом у жінок, який також закладається внутрішньовутробно і витрачається під час життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайчик АШ, Полетаев АБ, Чурилов ЛП. (2013). Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник Санкт-Петербургского университета. 11; 2: 3–16.
2. Полетаев А.Б. (2011). Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине). Метод. рук-во для врачей. 2-е изд. М.: МИЦ Иммунологус. 64.
3. Полетаев А.Б. (2010). Физиологическая иммунология: естественные аутоантитела и проблемы наномедицины. М.: Миклош: 218.
4. Adachi T, Harumiya S, Takematsu H, Kozutsumi Y, Wabl M, Fujimoto M, Tedder TF. (2011). CD22 serves as a receptor for soluble IgM. *Eur. J. Immunol.* 42(1): 241–7.
5. Adib M, Ragimbeau J, Avrameas S, Ternynck T. IgG autoantibody activity in normal mouse serum is controlled by IgM. *J Immunol* (1990) 145(11):3807–13
6. Arne Tiselius. (1938). An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. 69: 119–131
7. Avrameas S. (1991). Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. *Immunol Today* 12(5): 154–9.
8. Baker N, Ehrenstein MR. (2002). Cutting edge: selection of B lymphocyte subsets is regulated by natural IgM. *J Immunol* 169(12): 6686–90.
9. Baumgarth N. (2011). The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions. *Nat Rev Immunol* 11(1): 34–46.
10. Baxendale HE, Johnson M, Stephens RC, Yuste J, Klein N, Brown JS et al. (2008). Natural human antibodies to pneumococcus have distinctive molecular characteristics and protect against pneumococcal disease. *Clin Exp Immunol.* 151(1): 51–60.
11. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. (2004). Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era? *Trends Pharmacol. Sci.* 25: 306–310. PubMed: 15165745.
12. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. (2011). Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7: 349–359. PubMed: 21556030.
13. Bieber AJ, Warrington A, Asakura K, Ciric B, Kaveri SV, Pease LR, Rodriguez M. (2002). Human antibodies accelerate the rate of remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice. *Glia.* 37: 241–249. PubMed: 11857682.
14. Boes M, Schmidt T, Linkemann K, Beaudette BC, Marshak-Rothstein A, Chen J. (2000). Accelerated development of IgG autoantibodies and autoimmune disease in the absence of secreted IgM. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97(3): 1184–9.
15. Casali P, Burastero SE, Nakamura M, Inghirami G, Notkins AL. (1987). Human lymphocytes making rheumatoid factor and antibody to ssDNA belong to Leu-1+ B-cell subset. *Science.* 236(4797): 77–81.
16. Casali P, and Notkins, A. L. (1989). CD5+ B lymphocytes, polyreactive antibodies and the human Bcell repertoire. *Immunol. Today.* 10: 364–368.
17. Chen Y, Khanna S, Goodyear CS, Park YB, Raz E, Thiel S, et al. (2009). Regulation of dendritic cells and macrophages by an anti-apoptotic cell natural antibody that suppresses TLR responses and inhibits inflammatory arthritis. *J Immunol.* 183(2): 1346–59.
18. Chen Y, Park YB, Patel E, Silverman GJ. (2009). IgM antibodies to apoptosis-associated determinants recruit C1q and enhance dendritic cell phagocytosis of apoptotic cells. *J Immunol.* 182(10): 6031–43.
19. De-Gennaro L. A., Popi A. F. 1, de Almeida S. A. et al. (2009). B-1 cells modulate oral tolerance in mice. *Immunol. Lett.* 124: 63–69.
20. Diamond G, Beckloff N, Ryan LK. (2008). Host defense peptides in the oral cavity and the lung: similarities and differences. *Journal of dental research.* 87(10): 915–927.
21. Ehrenstein MR, Cook HT, Neuberger MS. (2000). Deficiency in serum immunoglobulin (IgM) predisposes to development of IgG autoantibodies. *J Exp Med.* 191(7): 1253–8.
22. Elkon K, Casali P. (2008). Nature and functions of autoantibodies. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 4: 491–498. PubMed: 18756274.
23. Fernandez Gonzalez S, Jayasekera JP, Carroll MC. (2008). Complement and natural antibody are required in the long-term memory response to influenza virus. *Vaccine.* 26; Suppl 8: I86–I93. PubMed: 19388171.
24. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. (2011). Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J Exp Med.* 208(1): 67–80.
25. Gronwall C, Vas J, Silverman GJ. (2012). Protective roles of natural IgM antibodies. *Front Immunol.* 3: 66.
26. Hardy RR, Hayakawa K, Shimizu M, Yamasaki K, Kishimoto T. (1987). Rheumatoid factor secretion from human Leu-1+ B cells. *Science.* 236(4797): 81–3.
27. Haring H. U., Kellerer M., Mosthaf L. (1994). Modulation of insulin receptor signalling: significance of altered receptor isoform patterns and mechanism of hyperglycaemia-induced receptor modulation. *Diabetologia.* 37; Suppl 2: 149–154.
28. Hernandez AM, Rodriguez N, Gonzalez JE, Reyes E, Rondon T, Grinan T, Macias A, Alfonso S, Vazquez AM, Perez R. (2011). Anti-NeuGcGM3 Antibodies, Actively Elicited by Idiopathic Vaccination in Non-small Cell Lung Cancer Patients, Induce Tumor Cell Death by an Oncosis-Like Mechanism. *J. Immunol.* 186: 3735–3744. PubMed: 21300821.
29. Heyman B, Pilstrom L, Shulman MJ. (1988). Complement activation is required for IgM-mediated enhancement of the antibody response. *J. Exp. Med.* 167: 1999–2004. PubMed: 3385360.
30. Heyman B. (2000). Regulation of antibody responses via antibodies, complement, and Fc receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 18: 709–737. PubMed: 10837073.
31. Honjo K, Kubagawa Y, Jones DM, Dizon B, Zhu Z, Ohno H et al. (2012). Altered Ig levels and antibody responses in mice deficient for the Fc receptor for IgM (FcmuR). *Proc Natl Acad Sci USA.* 109(39): 15882–7.
32. Hurez V, Kazatchkine MD, Vassilev T, Ramanathan S, Pashov A, Basuyaux B et al. (1997). Pooled normal human polyspecific IgM contains neutralizing anti-idiotypes to IgG autoantibodies of autoimmune patients and protects from experimental autoimmune disease. *Blood* 90(10): 4004–13.
33. ayasekera JP, Moseman EA, Carroll MC. (2007). Natural antibody and complement mediate neutralization of influenza virus in the absence of prior immunity. *J. Virol.* 81: 3487–3494. PubMed: 17202212.
34. Kaetzel CS. (2005). The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol. Rev.* 206: 83–99. PubMed: 16048543.
35. Kinoshita M, Shinomiya N, Ono S, Tsujimoto H, Kawabata T, Matsumoto A, Hiraide H, Seki S. (2006). Restoration of natural IgM production from liver B cells by exogenous IL-18 improves the survival of burn-injured mice infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Immunol.* 177: 4627–4635. PubMed: 16982901.
36. Kohler H, Bayry J, Nicoletti A, Kaveri SV. (2003). Natural autoantibodies as tools to predict the outcome of immune response? *Scand. J. Immunol.* 58: 285–289. PubMed: 12950673.
37. Kubagawa H, Oka S, Kubagawa Y, Torii I, Takayama E, Kang DW, Gartland GL, Bertoli LF, Mori H, Takatsu H, Kitamura T, Ohno H, Wang JY. (2009). Identity of the elusive IgM Fc receptor (FcmuR) in humans. *J. Exp. Med.* 206: 2779–2793. PubMed: 19858324.
38. Kuranaga N, Kinoshita M, Kawabata T, Habu Y, Shinomiya N, Seki S. (2006). Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal *Streptococcus pneumoniae* sepsis independent of interferon-gamma by inducing IgM production. *J. Infect. Dis.* 194: 993–1002. PubMed: 16960788.
39. Lino AC, Mohr E, Demengeot J. (2013). Naturally secreted immunoglobulins limit B1 and MZ B-cell numbers through a microbiota-independent mechanism. *Blood.* 122(2): 209–18. Doi 10.1182/blood-2012-08-447136
40. Lobo PI, Brayman KL, Okusa MD. (2014). Natural IgM anti-leucocyte autoantibodies (IgM-ALA) regulate inflammation induced by innate and adaptive immune mechanisms. *J Clin Immunol.* 34; Suppl 1: S22-9. doi 10.1007/s10875-014-0027-2
41. Lobo PI, Schlegel KH, Bajwa A, Huang L, Kurmaeva E, Wang B et al. (2015). Natural IgM switches the function of lipopolysaccharide-activated murine bone marrow-derived dendritic cells to a regulatory dendritic cell that suppresses innate inflammation. *J Immunol.* 195(11): 5215–26. doi 10.4049/jimmunol.1500052
42. Lobo PI, Schlegel KH, Spencer CE, Okusa MD, Chisholm C, McHedlishvili N et al. (2008). Naturally occurring IgM anti-leukocyte autoantibodies (IgM-ALA) inhibit T cell activation and chemotaxis. *J Immunol.* 180(3): 1780–91. doi 10.4049/jimmunol.180.3.1769
43. Lobo PI. (1981). Nature of autolymphocytotoxins present in renal hemodialysis patients: their possible role in controlling alloantibody formation. *Transplantation* 32(3): 233–7.

44. Love SD, Lee W, Nakamura YC, Platt JL, Bollinger RR, Parker W. (2000). Natural anti-carbohydrate IgM in mice: dependence on age and strain. *J Immunol Methods*. 246(1): 61–8. doi 10.1016/S0022-1759(00)00296-9
45. Mulens V, de la Torre A, Marinello P, Rodriguez R, Cardoso J, Diaz R, O'Farrill M, Macias A, Viada C, Saurez G, Carr A, Crombet T, Mazon Z, Perez R, Fernandez LE. (2010). Immunogenicity and safety of a NeuGcGM3 based cancer vaccine: Results from a controlled study in metastatic breast cancer patients. *Hum. Vaccin*. 6: 736–744.
46. Nicoletti C, Yang X, Cerny J. (1993). Repertoire diversity of antibody response to bacterial antigens in aged mice. III. Phosphorylcholine antibody from young and aged mice differ in structure and protective activity against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol*. 150(2): 543–9.
47. Norrby-Teglund A, Haque KN, Hammarstrom L. (2006). Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *J. Intern. Med*. 260: 509–516.
48. Ochsenbein AF, Fehr T, Lutz C, Suter M, Brombacher F, Hengartner H, Zinkernagel RM. (1999). Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies. *Science*. 286: 2156–2159. PubMed: 10591647.
49. Ouellette AJ. (1999). Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier. *The American journal of physiology*. 277; 2; Pt 1: G257–261.
50. Pitman RS, Blumberg RS. (2000). First line of defense: the role of the intestinal epithelium as an active component of the mucosal immune system. *J Gastroenterol*. 35(11): 805–814.
51. Poletaev A.B., Churilov L.P. (2010). Immunophysiology, natural autoimmunity and human health. *Λνοσια (Th essaloniki)*. 6: 11–18.
52. Poletaev A., Boura P. (2011). The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease. *Hippokratia*. 15: 295–298.
53. Rapaka RR, Ricks DM, Alcorn JF, Chen K, Khader SA, Zheng M, Plevy S, Bengten E, Kolls JK. (2010). Conserved natural IgM antibodies mediate innate and adaptive immunity against the opportunistic fungus *Pneumocystis murina*. *J. Exp. Med*. 207: 2907–2919. PubMed: 21149550.
54. Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR. (1999). Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood*. 93(3): 942–51.
55. Shibuya A, Sakamoto N, Shimizu Y, Shibuya K, Osawa M, Hiroshima T, Eyre HJ, Sutherland GR, Endo Y, Fujita T, Miyabayashi T, Sakano S, Tsuji T, Nakayama E, Phillips JH, Lanier LL, Nakauchi H. (2000). Fc alpha/mu receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes. *Nat. Immunol*. 1: 441–446. PubMed: 11062505.
56. Shima H, Takatsu H, Fukuda S, Ohmae M, Hase K, Kubagawa H, Wang JY, Ohno H. (2010). Identification of TOSO/FAIM3 as an Fc receptor for IgM. *Int. Immunol*. 22: 149–156. PubMed: 20042454
57. Silverman, G. J., Gronwall, C., Vas, J., and Chen, Y. (2009). Natural autoantibodies to apoptotic cell membranes regulate fundamental innate immune functions and suppress inflammation. *Discov. Med*. 8: 151–156.
58. Simell B, Lahdenkari M, Reunanen A, Kayhty H, Vakevainen M. (2008). Effects of ageing and gender on naturally acquired antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides and virulence-associated proteins. *Clin Vaccine Immunol*. 15(9): 1391–7.
59. Song J, Duncan MJ, Li G, Chan C, Grady R, Stapleton A et al. (2007). A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. *PLoS Pathog*. 3(4): e60.
60. Stager S, Alexander J, Kirby AC, Botto M, Rooijen NV, Smith DF, Brombacher F, Kaye PM. (2003). Natural antibodies and complement are endogenous adjuvants for vaccine-induced CD8+ T-cell responses. *Nat. Med*. 9: 1287–1292. PubMed: 14502281.
61. Stehr SN, Knels L, Weissflog C, Schober J, Haufe D, Lupp A, Koch T, Heller AR. (2008). Effects of IGM-enriched solution on polymorphonuclear neutrophil function, bacterial clearance, and lung histology in endotoxemia. *Shock*. 29: 167–172. PubMed: 17666945.
62. Tsai KW, Lai HT, Tsai TC, Wu YC, Yang YT, Chen KY et al. (2009). Difference in the regulation of IL-8 expression induced by uropathogenic *E. coli* between two kinds of urinary tract epithelial cells. *Journal of biomedical science*. 16: 91.
63. Varambally S, Bar-Dayan Y, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Horn M, Sorel M, Ruberti G, Kazatchkine MD, Kaveri SV. (2004). Natural human polyreactive IgM induce apoptosis of lymphoid cell lines and human peripheral blood mononuclear cells. *Int. Immunol*. 16: 517–524. PubMed: 14978025.
64. Vassilev T, Mihaylova N, Voynova E, Nikolova M, Kazatchkine M, Kaveri S. (2006). IgM-enriched human intravenous immunoglobulin suppresses T lymphocyte functions in vitro and delays the activation of T lymphocytes in hu-SCID mice. *Clin. Exp. Immunol*. 145: 108–115. PubMed: 16792680.
65. Vittecoq O, Brard F, Jovelin F, Le Loet X, Tron F, Gilbert D. (1999). IgM anti-myeloperoxidase antibody-secreting lymphocytes are present in the peripheral repertoire of lupus mice but rarely differentiate into IgG-producing cells. *Clin Exp Immunol*. 118(1): 122–30. doi 10.1046/j.1365-2249.1999.00995.x
66. Walpen AJ, Laumonier T, Aebi C, Mohacs PJ, Rieben R. (2004). Immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin inhibits classical pathway complement activation, but not bactericidal activity of human serum. *Xenotransplantation*. 11: 141–148. PubMed: 14962276.
67. Warrington AE, Asakura K, Bieber AJ, Ciric B, Van Keulen V, Kaveri SV, Kyle RA, Pease LR, Rodriguez M. (2000). Human monoclonal antibodies reactive to oligodendrocytes promote remyelination in a model of multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 97: 6820–6825. PubMed: 10841576.
68. Watzlawik J, Holicky E, Edberg DD, Marks DL, Warrington AE, Wright BR, Pagano RE, Rodriguez M. (2010). Human remyelination promoting antibody inhibits apoptotic signaling and differentiation through Lyn kinase in primary rat oligodendrocytes. *Glia*. 58: 1782–1793. PubMed: 20645409.
69. Wenwei Shao, Fanlei Hu, Junfan Ma, Chi Zhang, Qinyuan Liao, Zhu Zhu, Enyang Liu, Xiaoyan Qiu. (2016). Epithelial cells are a source of natural IgM that contribute to innate immune responses, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 73(19).
70. Zhou ZH, Zhang Y, Hu YF, Wahl LM, Cisar JO, Notkins AL. (2007). The broad antibacterial activity of the natural antibody repertoire is due to polyreactive antibodies. *Cell Host Microbe*. 1: 51–61. PubMed: 18005681.

Сведения об авторах:

Макаренко Михаил Васильевич — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Говсеев Дмитрий Александрович — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Сокол Инна Викторовна — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Берестовой Владислав Олегович — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Мартыч Андрей Николаевич — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Ворона Роман Николаевич — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Статья поступила в редакцию 15.01.2018 г.

І.С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко, Л.А. Іванова, Б.А. Тарасюк

Значення ультразвукового дослідження в пізні терміни вагітності для прогнозування раннього виявлення невідкладних станів у новонароджених (за матеріалами власних досліджень)

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):52-56; doi 10.15574/PP.2018.74.52

Визначено необхідність проведення пренатального ультразвукового обстеження вагітних для своєчасного виявлення патології в плоді. Наведено два клінічні випадки, що розкривають значущість динамічного спостереження дітей після народження, особливо при виявленні вроджених вад розвитку, ознак дистресу плода, ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування новонародженого.

Ключові слова: ультразвукове дослідження, вагітність, плід, новонароджений, невідкладні стани.

Significance of ultrasound screening in late pregnancy to predict early detection of urgent conditions in newborns (based on the materials of own research)

I.S. Lukianova, G.F. Medvedenko, L.A. Ivanova, B.A. Tarasyuk

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

The necessity of prenatal ultrasound examination of pregnant women with the purpose of timely detection of pathology in the fetus has been determined. Two clinical cases that reveal the significance of case follow-up of children after birth, especially when identifying congenital malformations, signs of fetal distress in the stage of decompensation, and the risk of intrauterine infection in a newborn have been presented.

Key words: ultrasound screening, pregnancy, fetus, newborn, urgent conditions.

Значение ультразвукового исследования на поздних сроках беременности для прогнозирования раннего выявления неотложного состояния у новорожденных (по материалам собственных исследований)

И.С. Лукьянова, Г.Ф. Медведенко, Л.А. Иванова, Б.А. Тарасюк

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

Определена необходимость проведения пренатального ультразвукового обследования беременных с целью своевременного выявления патологии у плода. Представлены два клинических случая, раскрывающие значимость динамического наблюдения детей после рождения, особенно при выявлении врожденных пороков развития, признаков дистресса плода в стадии декомпенсации, риска реализации внутриутробного инфицирования новорожденного.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, беременность, плод, новорожденный, неотложное состояние.

Пріоритетним напрямом в охороні здоров'я є організація допомоги новонародженим дітям. Близько 60–80% дитячої інвалідності обумовлено перинатальними причинами [2, 4, 5, 10]. Останніми роками досягнення медичної науки привели до того, що жінки з важкою екстрагенітальною та акушерською патологією отримали можливість виношувати вагітність, значно розвинулися технології екстракорпорального запліднення. Велика кількість дітей народжується малого гестаційного віку, що може бути пов'язане з розвитком у них тяжких станів [1, 6, 7, 9]. Крім того, збільшення частоти вроджених вад розвитку обумовлене не тільки зростанням несприятливих факторів

впливу на стан плода, але й поліпшенням пренатальної діагностики. Відомо, що в основі діагностики вроджених вад розвитку покладена система скринінгового обстеження вагітних [1, 8, 11]. На теперішній час дискутується питання про необхідність ультразвукового дослідження (УЗД) у пізні терміни (37–41 тиждень) вагітності [3, 4, 6]. Однак достатню кількість патологій, які зустрічаються відразу після народження, можна виявити саме в цей термін.

За розробленим нами алгоритмом — при виявленні вродженої патології в плоді за даними пренатального УЗД, особливо захворювань, що потребують негайного хірургічного, нейрохірургічного або кардіохірургічного ліку-



Рис. 1. Широке овальне вікно з вторинним дефектом міжпередсердної перетинки, дилатація правих відділів серця

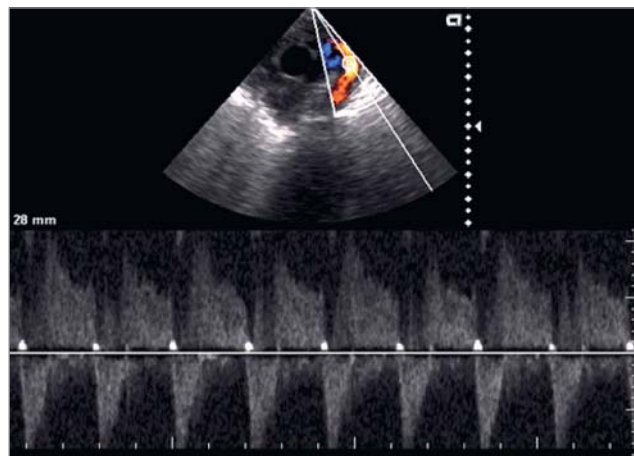


Рис. 2. Широка відкрита артеріальна протока (ВАП — 5 мм)

вання, результати обстеження передавали до відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених. Така послідовність дає змогу найбільш ретельно обстежити дітей відразу після народження, навіть у перші години

життя, і приймати правильне рішення щодо подальшої тактики ведення дитини.

Але трапляються випадки, коли певні маркери, виявлені при УЗД плода за відсутності інших чітких даних про патологію, націлюють

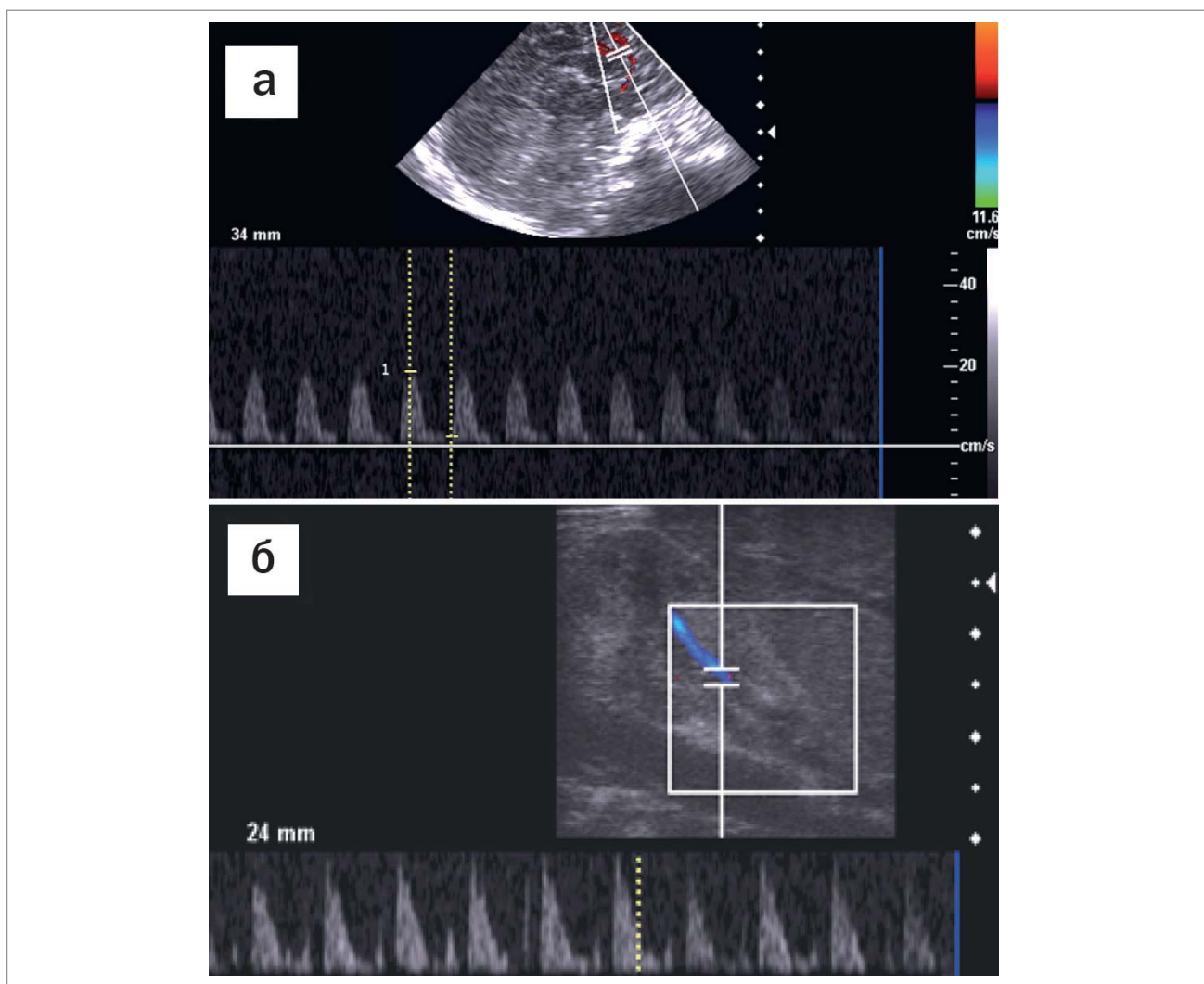


Рис. 3. Порушення периферичної гемодинаміки: а) підвищення резистентності в басейні передньої мозкової артерії (RI — 0,76); б) значне підвищення резистентності ренальних артерій (RI — 0,97)

неонатологів на більш ретельне обстеження новонародженого та дають змогу виявити патологію на ранніх етапах. Так, за даними відділення реанімації новонароджених, у період 2010–2017 рр. після УЗД плода безпосередньо перед родорозриванням у 356 випадків виявлено виражену дилатацію правих відділів серця. При цьому також враховано непрямі сонографічні ознаки внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) у вигляді гепатомегалії, багатоводдя, зміни ехогенності навколоплідних вод та особливості плаценти (гіперплазія, кальцифікати). У зв'язку з чим після народження цим дітям проведено додаткове обстеження. Під час ретельного обстеження новонароджених (включаючи ехокардіографію (ЕхоКГ), нейросонографію, УЗД органів черевної порожнини і нирок) на 1–3-тю добу життя у 252 з них діагностовано реалізацію ВУІ у вигляді вродженої пневмонії, а в 6 дітей після детального обстеження виявлено некритичну коарктацію аорти, в 1 дитини — «кін-кінг» аорти, ще в 1 дитини — тотальний аномальний дренаж легеневих вен (ТАДЛВ).

Вищесказане можна підтвердити таким клінічним випадком: доношена дівчинка матері Г. народилася в терміні гестації 37 тижнів із вагою 2760 г, довжиною тіла 50 см, оцінкою за шкалою Апгар 7–7 балів. Мати дитини у II триместрі перенесла гостру респіраторну вірусну інфекцію, мала анемію вагітних. Пренатально (обстеження у 36–37 тижнів) на фоні затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) виявлено симетричної форми виражене збільшення правого передсердя та широке овальне вікно. Дитину госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії з діагнозом «Порушення кардіореспіраторної адаптації, ЗВУР I ст.». У динаміці стан дитини погіршувався у зв'язку з наростаючою дихальною недостатністю (ДН), тому дитину переведено на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). За даними рентгенографії, вірусологічного та бактеріологічного обстеження встановлено діагноз «Двобічна вірусно-бактеріальна пневмонія, ДН III ст.». На ЕхоКГ у динаміці виявлено виражену дилатацію правих відділів серця, що могло бути обумовлене основним діагнозом. Але, крім цього, виявлено широке овальне вікно з вторинним дефектом міжпередсердної перетинки. Тому запідозрено вроджену патологію легеневих вен (рис. 1).

Незважаючи на проведену в повному обсязі терапію (включаючи антибактеріальну та

протівірусну), стан дитини не поліпшувався, зберігалися низькі (до 80% без ШВЛ) показники сатурації кисню. Дитину направлено до Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова. На повторній ЕхоКГ та комп'ютерній томографії діагностовано вроджену ваду серця: ТАДЛВ, інтракардіальну форму. Після оперативного втручання дитину виписано додому з поліпшенням стану.

Однак не завжди усі патологічні стани новонародженого можна запідозрити пренатально, тому слід зіставляти клінічні симптоми та дані постнатального УЗД, а також анамнез матері. Прикладом цього є такий клінічний випадок: дитина матері Б. — доношена дівчинка — народилася в терміні вагітності 41 тиждень, з вагою 3100 г, довжиною тіла 50 см та оцінкою за шкалою Апгар 6–5 балів, з обвиттям пуповиною довкола шиї, народженням голівкою з ручкою, в стані асфіксії помірного ступеня. На УЗД у терміні 38 тижнів не виявлено патології. Дитину госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії з діагнозом «Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, ВУІ, пневмонія». У матері — ВВС: коригована транспозиція магістральних судин, АВ-блокада I ст., ФК 3, СН1.

У дитини в першу добу на ЕхоКГ встановлено функціонуючу широку артеріальну протоку (5 мм), двостулковий аортальний клапан, максимальний градієнт тиску на клапані аорти — 2 мм рт. ст. (у межах норми). Максимальний градієнт тиску нижньої дуги аорти — 17 мм рт. ст. Відзначено помірну гіпертрофію міокарда, переважно лівого шлуночка (ЛШ), товщина передньої стінки правого шлуночка (ПШ) — 4 мм, міжшлуночкової перегородки — 5 мм, задньої стінки ЛШ — 4,8 мм. Кровотік у черевній аорті пульсуючий, максимальна швидкість кровотоку — 20 см/с (знижена). Легенева артерія діаметром 10 мм, максимальний градієнт тиску — 4 мм рт. ст. Нижня порожниста вена: колабування — понад 75%. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 130 уд./хв., ЛШ зменшений: кінцево-діастолічний розмір ЛШ — 8 мм, кінцево-діастолічний розмір ПШ — 13 мм. Фракція викиду — 67%.

У динаміці обстеження: на 8–10-ту добу на фоні проведенної терапії зберігалася широка відкрита артеріальна протока (ВАП — 5 мм) (рис. 2) та висока легенева гіпертензія, знижен-

ня швидкості кровотоку в черевній аорті до 26 см/с. ЧСС — 120 уд./хв.

Скоротливість ЛШ не порушена. Зафіксовано порушення периферичного кровотоку у вигляді помірного підвищення резистентності в басейні середньої мозкової артерії, передньої мозкової артерії (RI — 0,76) і значне підвищення резистентності ренальних артерій (RI — 0,97) зі зниженням пікової систолічної швидкості менше 15 см/с (рис. 3).

У мезентеріальних артеріях виявлено виражене підвищення резистентності (RI — 0,9) на фоні зниження швидкісних показників.

З огляду на широку ВАП із великим артеріо-венозним скиданням у дитини відмічено таку клінічну картину: блідість, обумовлену зниженням кровопостачання периферії в результаті синдрому обкрадання великого кола кровообігу. Систолічний тиск помірно підвищений, а діастолічний — значно знижений (до 0–20–30 мм рт. ст.), що, ймовірно, обумовлено швидким перетіканням крові в легеневу артерію. Відзначено характерну специфічну ознаку ВАП — інтенсивний «машинний» систоло-діастолічний шум, який максимально вислуховувався на основі серця, особливо у 2-му міжребер'ї зліва від грудини. Прогресували ознаки серцевої недостатності (кардіомегалія, тахікардія, набряковий синдром, гепатоспленомегалія), пневмонія. На рентгенограмі грудної порожнини виявлено збільшення розмірів серця (КТІ=70%).

У динаміці підтверджено гемодинамічно значущу ВАП. Підставою слугували: показник співвідношення ЛП/Ао >1,4; діаметр ВАП 5 мм, клінічні ознаки гострої ниркової недостатності (зниження діурезу <1 мл/кг/год., підвищення рівня сечовини — 13,8 мкмоль/л), необхідність проведення ШВЛ та явища некротизуючого ентероколіту.

З метою закриття артеріального протоку проведено консервативну терапію (фуросемід

1 мг/кг 3 рази на добу, обмеження добової потреби в рідині до 120/мл/кг/добу, оксигенотерапію). У зв'язку з відсутністю ефекту від консервативних методів лікування і наявністю протипоказань (гостра ниркова недостатність, некротизуючий ентероколіт, вік від 7 діб) до специфічної терапії (ібупрофен, індометацин) дитині проведено хірургічну корекцію вади — оперативну перев'язку ВАП.

У результаті оперативного лікування стан дитини поліпшився, зникли явища ДН, гепатоспленомегалії, встановилися показники центральної та периферичної гемодинаміки, нормалізувалися біохімічні показники функції нирок. Дитину виписано під нагляд кардіолога.

Висновки

Таким чином, пренатальне ультразвукове обстеження вагітних, у т.ч. фетальна ЕхоКГ, нейросонографія та доплерографія фетоплацентарного кровотоку, дають змогу своєчасно виявити патологію в плоді.

Злагоженість у роботі фахівців відділення УЗД та відділення реанімації, інтенсивної терапії новонароджених, а також мультидисциплінарні пренатальні консилиуми сприяють правильній діагностиці захворювань у новонародженого.

Виправдані пренатальні рекомендації щодо термінів проведення УЗД новонароджених, особливо при виявленні вроджених вад серця, нейрохірургічної патології, ознак дистресу плода в стадії декомпенсації, ризику реалізації в новонародженого ВУІ.

Динамічне спостереження, у т.ч. УЗД, дає змогу виявити загрозливі невідкладні стани неонатального періоду на ранніх стадіях і знизити рівень перинатальної смертності та інвалідизації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. МОЗ України. Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. Наказ № 417. (2011). Київ: 100.
2. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні (практичні настанови). (2012). Дайджест професійної медичної інформації. 48–49: 1–59.
3. Сафонова ИН, Лукьянова ИС. (2013). Доказательная медицина и роль третьего ультразвукового скрининга в выявлении фетоплацентарной патологии (обзор литературных и веб-источников). Здоровье женщины. 3 (79): 56–61.
4. Сафонова ИН. (2015). Значение эхографических исследований после 22 недель гестации для диагностики фетальной патологии и прогнозирования перинатального результата при беременности низкого риска акушерских и перинатальных осложнений. Український радіологічний журнал. XXV; 4: 20–29.

5. Сафонова ИН. (2016). Определение степени перинатального риска по результатам антенатальных эхографических мониторингов. Перинатология и педиатрия. 3 (67): 76–84.
6. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. (2009). Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). Cochrane Database Syst Rev. CD001451.
7. Chen KH, Chen LR, Lee YH. (2012). The role of preterm placental calcification in high-risk pregnancy as a predictor of poor uteroplacental blood flow and adverse pregnancy outcome. Ultrasound Med Biol. 38 (6): 1011–1018.
8. Dias T, Ruwanpura L. (2011). Systematic introduction of obstetric ultrasound skills into practice. Sri Lanka JOG. 33: 154–157.
9. Grandjean H, Larroque D, Levi S. (1999). The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. Am J Obstet Gynecol. 181: 446–454.
10. Safonova I. (2014). Fetal brain anomalies associated with intrauterine neuroinfection and fetal distress and their postnatal results. Ultrasound Obstetrics and Gynecology. 44 (1): 101.
11. Signore C, Freeman RK, Spong CY (2009). Antenatal Testing – A Reevaluation. Obstet. Gynecol. 113 (3): 687–701. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318197bd8a>; PMID:19300336 PMCID:PMC2771454.

Сведения об авторах:

Лукьянова Ирина Сергеевна — д.мед.н., проф., руководитель отделением лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», г. Киев, ул. П.Майбороды 8; тел (044)4831446;
Медведенко Галина Федоровна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», г. Киев, ул. П.Майбороды 8; тел (044)4831446;
Иванова Лилия Анатольевна — врач анестезиолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», г. Киев, ул. П.Майбороды 8; тел (044)4831446;
Тарасюк Борис Андреевич — д.м.н., главный научный сотрудник ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», г. Киев, ул. П.Майбороды 8; тел (044)4831446;
 Статья поступила в редакцию 27.12.2017 г.



Dear Colleagues,

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

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

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

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

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

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

Prof CN Purandare
 FIGO and 2018 Congress President

<https://figo2018.org>

Ю.В. Давыдова

Профилактика нарушений метаболизма гомоцистеина и дефицита фолиевой кислоты: значение для снижения частоты перинатальных и соматических осложнений у женщин

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):57-60; doi 10.15574/PP.2018.74.57

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, связанных с гипергомоцистеинемией, является преэклампсия, что приводит к повышению частоты материнской заболеваемости, смертности, а также частоты рождения недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного роста. Адекватное обеспечение эссенциальными витаминами и микроэлементами, особенно фолиевой кислотой в дозе 0,8 мг в сутки, на этапе прегравидарной подготовки и в первом триместре способствует снижению рисков гестационной гипертензии. Для достижения комплексного эффекта прекоцепционной профилактики в группах риска необходимо применение медицинского препарата, содержащего точные количества витаминов и микроэлементов, так как синергичность действия кобаламина, фолиевой кислоты, витаминов В2 и В6 способствует включению этих составляющих в метаболизм матери на самых ранних этапах беременности, что позволяет гармонизировать этапы хориогенеза и органогенеза, минимизировать дисбаланс клеточного обмена для обеспечения физиологического течения беременности и рождения здорового ребенка.

Ключевые слова: преэклампсия, гестационная гипертензия, беременность, профилактика, фолиевая кислота, витамины В2 и В6.

Prevention of impaired homocysteine metabolism and folic acid deficiency: importance for reducing the incidence of perinatal and somatic complications in women

Yu. V. Davydova

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

One of the most severe complications of pregnancy associated with hyperhomocysteinaemia is preeclampsia, which leads to an increasing maternal morbidity, mortality, preterm delivery and birth of children with foetal growth restriction. Adequate provision of essential vitamins and micronutrients, especially folic acid at a dose of 0.8 mg per day, at the stage of preconceptional care and in the first trimester helps to reduce the risks of gestational hypertension. To achieve a complex effect of preconception prevention in risk groups, a preparation containing exact amounts of vitamins and micronutrients should be used, since synergism between cobalamin, folic acid, vitamins B2 and B6 promotes the inclusion of these components in the maternal metabolism in the early stages of pregnancy, allows harmonizing the stage of choriogenesis and organogenesis, minimizes the imbalance of cellular metabolism to ensure the physiological pregnancy course and birth of a healthy child.

Key words: preeclampsia, gestational hypertension, pregnancy, prevention, folic acid, vitamins B2 and B6.

Профілактика порушень метаболізму гомоцистеїну та дефіциту фолієвої кислоти: значення для зниження частоти перинатальних і соматичних ускладнень у жінок

Ю.В. Давидова

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

Одним із найбільш важких ускладнень вагітності, пов'язаних із гіпергомоцистеїнемією, є преєклампсія, що призводить до підвищення частоти материнської захворюваності, смертності, а також частоти народження недоношених дітей і дітей із затримкою внутрішньоутробного росту. Адекватне забезпечення есенціальними вітамінами і мікроелементами, особливо фолієвою кислотою в дозі 0,8 мг на добу, на етапі прегравідарної підготовки і в першому триместрі сприяє зниженню ризиків гестаційної гіпертензії. Для досягнення комплексного ефекту прекоцепційної профілактики в групах ризику слід застосовувати лікарський засіб, який містить точні кількості вітамінів і мікроелементів, оскільки синергічність дії кобаламіну, фолієвої кислоти, вітамінів В2 і В6 сприяє включенню цих складових у метаболізм матері на ранніх етапах вагітності, що дає змогу гармонізувати етап хориогенезу і органогенезу, мінімізувати дисбаланс клітинного обміну для забезпечення фізіологічного перебігу вагітності й народження здорової дитини.

Ключові слова: преєклампсія, гестаційна гіпертензія, вагітність, профілактика, фолієва кислота, вітаміни В2 і В6.

Гомоцистеин является продуктом внутриклеточного деметилирования метионина аминокислоты. Он метаболизируется в процессе реметилирования и транссульфирования, в течение которого фолиевая (птероилглутаминовая) кислота и витамины В6 и В12 используются в качестве кофакторов. Повышенный уровень этого метаболита напрямую связан со снижением уровней фолиевой кислоты, кобаламина и пиридоксина [3, 4, 5].

Также гомоцистеин имеет проатерогенный и протромбогенный эффект, увеличивает риск развития сосудистых заболеваний, а также ока-

зывает значительное нейротоксическое действие вследствие развития нейродегенерации, так как вещества, синтезирующиеся в мозгу при участии фолиевой кислоты, обеспечивают своевременную передачу нервных импульсов и выработку особых гормонов, которые позволяют эффективно защищаться от стрессов. При нехватке фолиевой кислоты страдает в первую очередь нервная система и иммунитет [3, 4, 5, 11].

При достаточном количестве фолиевой кислоты в организме вырабатывается серотонин, более известный как гормон радости.

Таблица

Осложненные исходы беременности при врожденной тромбофилии

Врожденная тромбофилия	Венозный тромбозм-бозизм	Ранние потери беременности	Повторные потери беременности в I триместре	Потери беременности во II триместре	Поздние потери беременности	Пре-эклампсия	Преждевременная отслойка плаценты	Задержка внутриутробного роста плода
Фактор V Лейден	↑	↑	↑ ↔	↑	↑	↑	↑	↔
Протромбин G20210A	↑	↑	↑ ↔	↑	↑	↑	↑	↔
Протеин C дефицит	↑			↔	↑	↑	↔	↔
Протеин S дефицит	↑			↑	↔	↔	↔	↔
Дефицит антитромбина	↑			↔			↔	↔
Гипергомоцистеинемия	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔

Нехватка фолиевой кислоты приводит к недостатку выработки серотонина, а это, в свою очередь, является одной из причин повышенной частоты депрессий и неврозов, в том числе у женщин репродуктивного возраста [3, 4].

Необходимо остановиться на таком важном осложнении течения гестационного процесса, как преэклампсия (ПЭ). На сегодня гипертензивные осложнения при беременности, и особенно ПЭ, являются ведущими причинами материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Кроме того, единственным методом, позволяющим обеспечить реабилитацию пораженных органов беременной с тяжелой ПЭ, является родоразрешение, поэтому возникает высокий риск преждевременных родов до 15%, рождение детей с задержкой внутриутробного развития, что ведет к увеличению младенческой смертности и заболеваемости [2, 4, 5].

В течение последних 20 лет созданы две гипотезы патогенеза ПЭ. Первая гипотеза основана на дифференциации раннего и позднего начала ПЭ, — двухступенчатая модель. Вторая гипотеза основана на ПЭ, связанной с плацентарной недостаточностью из-за васкулопатии, связанной с гипергомоцистеинемией васкулопатии, поскольку у беременных с повышенным уровнем гомоцистеина в 3,2–7,7 раза выше риск ПЭ (табл.) [8, 10, 11]. Применение фолиевой кислоты способствует снижению гомоцистеина плазмы у пациенток с ПЭ, что доказано у беременных женщин с гестационной гипертензией и подтверждает значительный профилактический эффект данного метода [12, 13].

Кроме того, в промышленно развитых странах ПЭ не только занимает второе место среди

причин смертей, связанных с беременностью, но и рассматривается, как весомый фактор риска раннего развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инфарктов и инсультов в дальнейшей жизни женщин. Вследствие высокого риска необратимых изменений функции целевых для ПЭ органов матери возникает необходимость досрочного родоразрешения, что приводит к рождению 25% очень маловесных детей, а 60% этих детей страдают от недостатков в обучении и связаны с низким IQ [2]. У детей от матерей с ПЭ увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний вследствие «эмбрионального происхождения заболеваний взрослых» [1, 2].

В результате проведенных масштабных исследований на животных моделях, когортных исследований, получены результаты в поддержку гипотезы защитного эффекта фолиевой кислоты на развитие ПЭ. Так, на сегодня имеются данные шести когортных исследований, двух исследований по контролю над состоянием заболевания и двух рандомизированных контролируемых исследований. Три ранних когортных исследования, в которых оценено влияние препарата, содержащего поливитамины (включая фолиевую кислоту) на гестационную гипертензию (включая ПЭ), показали защитный эффект добавок фолиевой кислоты на ПЭ. Недавнее большое когортное исследование в Дании также показало, что регулярное применение фолиевой кислоты во время беременности уменьшает риск ПЭ среди женщин с нормальным весом [6, 7, 9, 12].

В крупном исследовании по контролю над заболеванием в Венгрии, в котором участвова-

ли 1017 беременных женщин с зарегистрированной ПЭ и 37 134 беременные женщины без ПЭ, обнаружили, что существует более низкий риск преждевременных родов у женщин с ранними проявлениями ПЭ после приема фолиевой кислоты в первом триместре беременности [1].

Merchant et al. изучили влияние поливитаминового препарата (20 мг тиамин, 20 мг рибофлавин, 25 мг В6, 50 мкг В12, 500 мг С, 30 мг Е и 0,8 мг фолиевой кислоты) на развитие гипертензии во время беременности (систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст. в любом сроке беременности) у 955 ВИЧ-инфицированных беременных [6]. Обнаружено, что у женщин, получавших поливитамины с фолиевой кислотой, на 38% меньше вероятность развития гипертензии во время беременности, чем у тех, кто получал плацебо (относительный риск (ОР)=0,62, 95% ДИ=0,40–0,94). Результат этого рандомизированного контролируемого исследования у ВИЧ-положительных пациенток с фолиевой кислотой (в составе поливитаминового комплекса) в качестве совместного вмешательства для профилактики гестационной гипертензии (включая ПЭ) согласуется с данными наблюдательных исследований, полученных ранее. Схема возможного влияния дефицита фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии на развитие ПЭ представлена на рисунке.

Применение поливитаминового комплекса с содержанием фолиевой кислоты 0,8 мг является наиболее обоснованным, так как для профилактики ряда осложнений беременности необходимы не только фолиевая кислота, но и синергичные витамины и микроэлементы [1, 2, 3, 5, 6, 12].

Выводы

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, связанных с гипергомоцисте-

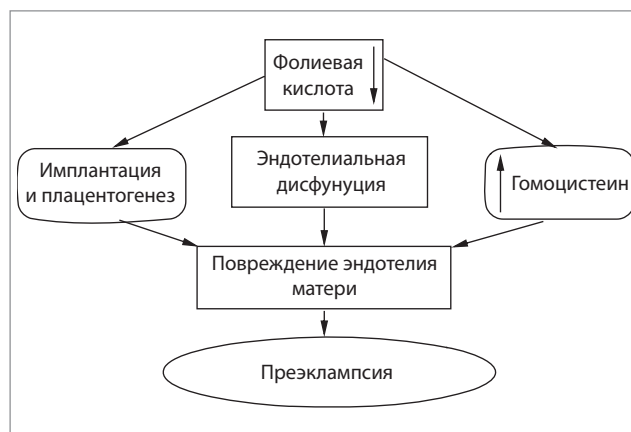


Рис. Роль нарушений метаболизма гомоцистеина и дефицита фолиевой кислоты в развитии преэклампсии

инемией, является преэклампсия, что приводит к повышению частоты материнской заболеваемости, смертности, а также частоты рождения недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного роста.

Необходимо признать, что адекватное обеспечение эссенциальными витаминами и микроэлементами, особенно фолиевой кислотой в дозе 0,8 мг в сутки, на этапе прегравидарной подготовки и в первом триместре способствует снижению рисков гестационной гипертензии.

Для достижения комплексного эффекта преекспозиционной профилактики в группах риска необходимо применение медицинского препарата, содержащего точные количества витаминов и микроэлементов, так как синергичность действия кобаламина, фолиевой кислоты, витаминов В2 и В6 способствует включению этих составляющих в метаболизм матери на самых ранних этапах беременности, что позволяет гармонизировать этапы хориогенеза и органогенеза, минимизировать дисбаланс клеточного обмена для обеспечения физиологического течения беременности и рождения здорового ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. (2007). Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 4.
2. Завгородний АА. (2017). Цитокиновый ответ после радикальных операций по поводу опухолей кишечника. ScienceRise: Medical Science. 5 (13): 10–14.
3. Иванов ВВ. (2011). Интерлейкиновый статус при оперативном лечении пациентов с ожирением с использованием различных видов доступа. Российский научный журнал. 23: 290–297.
4. Луцевич ОЭ, Гордеев СА, Запорожцев ДА, Прохоров ЮА, Винницкий ЛИ. (2005). Оценка травматичности симультанных лапароскопических вмешательств. Эндоскопическая хирургия. 2: 25–29.
5. Минаев СВ. (2004). Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости. Цитокины и воспаление. 3; 2: 41–46.
6. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. (2011). Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 4: 64–72.
7. Смирнова ЛМ, Гомоляков ИВ. (2010). Цитометрия нейтрофильных гранулоцитов периферической крови как критерий оценки операционного стресса. Клінічна хірургія. 2 (803): 21–25.

8. Хаитов РМ, Пинегии БВ. (1998). Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах. *Анналы хирургической гепатологии*. 3; 2: 100—110.
9. Шиганова АМ, Выжигина МА, Бунятян КА, Инвьяева ЕВ, Винницкий ЛИ, Балаян ОВ, Головкин АС. (2013). Роль иммунного мониторинга при обширных резекциях печени с позиций особенностей операционной травмы и уровня анестезиологической защиты. *Анестезиология и реаниматология*. 2: 30—34.
10. Balen E, Herrera J, Miranda C et al. (2005). The role of laparoscopy in emergency abdominal surgery. *An. S ist. S anit. N avar*. 28: 81—92.
11. Chachkhiani I, Gurlich R, Maruna P et al. (2005). The Postoperative Stress Response and Its Reflection in Cytokine Network and Leptin levels. *Physiol. Res*. 54: 279—285.
12. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K et al. (2011). Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications. *Journal of Intensive Care Medicine*. 26 (2): 273—287.

Сведения об авторах:

Давыдова Юлия Владимировна — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Статья поступила в редакцию 24.12.2017 г.

2nd Hypospadias World Congress

Offenbach, Frankfurt, Germany

03.10–05.10.2018

hypospadias-society.org

HIS Congress 2018, Frankfurt

Welcome to the 2nd Hypospadias World Congress, due on October 3–5, 2018 in Offenbach, Frankfurt, Germany. We cordially invite you to attend the congress and meet the leading hypospadias experts of our time. You will have the possibility to exchange scientific information, technological and scientific know-how. The key-note lectures are carefully chosen to cover the whole field of Hypospadias. A major highlight is the Live Surgery on Friday, October 5th, 2018 that covers the whole spectrum. The Hypospadias International Society (HIS) and Sana Klinikum Offenbach, the sponsors of the Congress, provide the international forum for all disciplines and persons interested in the field of Hypospadias. The first world Congress was held in Moscow 2017 and the third will be held in Philadelphia in 2019.

Hypospadias is a common congenital anomaly affecting about 1% of male live birth. It has become a true specialty that involves several different disciplines. There is a lot that is still unknown about this common and interesting field of medicine. There is a need to promote research and to set a high standard of patient care and ethics and to exchange and promote knowledge and experience.

We would like to welcome you whether you are a Pediatric Surgeon, Pediatric Urologist, Adult Urologist, Plastic Surgeon, Andrologist, Endocrinologist, Psychiatrist, Pediatrician or a Basic Scientist to actively participate in this unique congress.

It will take place from October 3 to 5, 2018 in Sheraton Offenbach Hotel and Sana Klinikum Offenbach, Germany.

Please complete the following form carefully. You will be required to complete all boxes marked with an asterisk (*). All other boxes may be completed to provide additional details.

The Offenbach Hypospadias Center is the leading Hypospadias referral Center in Germany with more than 1000 hypospadias operations performed every year (www.weisse-liste.de)

The Main Topics of the Congress include «Embryology, Pathology, Pathogenesis, Genetics & Hormonal factors of Hypospadias», «Modern Techniques for Hypospadias Repair», «Management of Hypospadias Complications», «Long Term Follow Up of Hypospadias», and «Hypospadias Surgery in Adults».

Web-site: <https://hypospadias-society.org/2nd-hypospadias-world-congress/>



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

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



*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437-449.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.

**Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.

У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.07.2018.0229

Надмірний стрес у дитинстві здатен вплинути на ДНК Extreme stress in childhood is toxic to your DNA

Daniel R. Weinberger
The Conversation
Published: June 28, 2018

Розлучення дітей з батьками — не тільки фізіологічний стрес, але біологічна «бомба сповільненої дії». Якщо дитину забрати від батьків та привезти в іншу країну, інше оточення, то це спричинить у дитини найбільший психоемоційний стрес у житті, крім того, викличе глибокі та незворотні зміни в ДНК, що з часом призведе до порушення структури та функціонування таких органів, як підшлункова залоза, легені, серце, головний мозок.

В Університеті Джона Хопкінса, на медичному факультеті, вчені досліджують вплив генів та оточення на розвиток людського мозку. Їхні дослідження, а також науковців з усього світу свідчать про те, що ранній стрес пошкоджує структуру ДНК, що призводить до іншого функціонування клітин.

Структура ДНК у клітині визначає подальшу її функцію.

Емпірично відомо, що кожна клітина в організмі має однакове ДНК, оскільки вони всі є нащадками першої заплідненої яйцеклітини.

Але клітина печінки «знає», що вона — не легенева клітина, а та, своєю чергою, «знає», що вона не належить до головного мозку.

Причина, з якої клітини «знають», до якого органа вони належать, криється в структурі ДНК. Цей процес називається «епігенетика».

Структура ДНК обумовлена системою її пакування за допомогою білкових молекул, які діють як направляючі та захисні. Точна структура визначає, який ген буде активований для

генерування конкретного білка, який вимагається від конкретної клітини.

Системи «упаковки» ДНК у клітинах різних тканин та органів відрізняються.

У дослідженнях серед дітей, які мали значний стрес у ранньому віці показано, що дисфункції багатьох органів із роками після впливу стресу призводять до високого ризику серцевих захворювань, легеневої патології, діабету, а також є причиною поганих успіхів у школі, вживання наркотиків та психічних захворювань.

Доведено, що чутливість структури ДНК до фактора стресу особливо виражена в перші 5 років життя. У дослідженні Гаррі Гарлоу, фізіолога Університету Вісконсина, показано ряд суперечливих результатів у 50-х роках на мавпах, дітей яких забрали від своїх матерів на кілька місяців. Мавпята перенесли значний стрес, який наклав відбиток на подальше життя — у дорослому віці в них виявлено значні пошкодження структури та хімічного складу головного мозку.

У дослідженнях, проведених у дитячих будинках Румунії, підтверджено ті самі відхилення в покинутих батьками дітей.

Ми знаємо, що стрес викликає певні біологічні реакції в організмі — збільшує кількість кортизолу та підвищує продукцію декількох запальних протеїнів. У разі інфекції ці протеїни допомагають захистити організм, однак за її відсутності вони здатні пошкоджувати власні структури організму — потрапляють у середину клітини та змінюють структуру ДНК.

Проблеми партнерства, а не планування кар'єри пояснюють, чому жінки заморожують власні яйцеклітини

Європейське товариство репродукції та ембріології людини
Published: 2 July, 2018

На відміну від загальновідомої думки, жінки вирішують заморозити власні яйцеклітини не для продовження навчання або кар'єри, але через «відсутність стабільних партнерських стосунків із чоловіками для шлюбу та виховання дітей». Це висновок найбільшого якісного дослідження, проведеного до теперішнього часу.

Проведено інтерв'ю з пацієнтками чотирьох клінік з екстракорпорального запліднення в

США і трьох — в Ізраїлі, з яких кожна жінка пройшла хоча б один цикл кріоконсервування ооцитів із соціальних причин.

Результати дослідження представлено доктором Інгорн, антропологом Єльського університету, США, на 34-й щорічній зустрічі ESHRE в Барселоні.

«Медична література та інформація про кріоконсервування ооцитів, висвітлена в ЗМІ, зазвичай свідчать про те, що жінки заморожу-

ють власні яйцеклітини для відкладення дітородного віку, оскільки на теперішній час займаються навчанням та кар'єрою», — сказала Інгорн. — Наше дослідження, навпаки, вказує те, що основною причиною є відсутність стабільного партнера».

Цей висновок зроблено в результаті поглиблених інтерв'ю зі 150 жінками, які вирішили заморозити власні яйцеклітини в клініках фертильності в США (114 жінок) та Ізраїлі (36 жінок). З проаналізованих даних інтерв'ю виявлено 10 причин заморожування ооцитів.

Більшість (85%) жінок у дослідженні не мали партнерів під час замороження, вказуючи на 6 різних життєвих обставин: одноразові партнери; розлучені; розірвані стосунки; партнери, які працюють за кордоном; матері-одиначки за вибором або обставинами; планування кар'єри.

Ті, що мали партнерів (15%), зіткнулися з 4 різними життєвими обставинами: не готова до того, щоб мати дітей; у стосунках, надто нових або невизначених; із партнером, який відмовляється мати дітей, або з партнером та його кількома партнерами. «Більшість жінок вже завершили навчання та досягли кар'єрних цілей, — пояснила Інгорн, — але до 30 років

не змогли побудувати міцних стосунків зі стабільним партнером, тому звернулися до репродуктивних клінік».

Тільки за одним винятком — замороження яйцеклітин, перш ніж працювати за кордоном, мало варіювали серед американських та ізраїльських жінок у дослідженні. Однак Інгорн визнала, що зазначені 10 причин для замороження яйцеклітин за вибором не можуть бути однаковими у всіх країнах, однак спільні відповіді жінок у двох досліджуваних країнах дають змогу зробити певні узагальнення.

Вибіркове замороження яйцеклітин є одним із найшвидше зростаючих попитів у багатьох репродуктивних клініках. Доктор Патриціо, співдослідник, додає, що в США у 2013 р. зареєстровано близько 5 тис. циклів заморозки, прогноз на майбутнє — 76 тис. у 2018 р.

Тим часом клінічний результат замороження яєць не зрозумілий, оскільки мало жінок поки використовує власні яйцеклітини. Патриціо зазначає, з огляду на існуючі дані, що в цілому для жінок віком до 35 років слід кріопрезервувати 10–12 яєць, а для жінок від 35 років — близько 20 яєць, щоб мати достатні шанси на подальшу вагітність.

Шизофренія: зв'язок ризиків з плацентою

Schizophrenia: The placenta may explain risk

Ana Sandoiu

Fact checked by Jasmin Collier

Published: Wednesday 30 May, 2018

У новому дослідженні встановлено зв'язок між генами та ускладненнями пологів, що призводять до збільшення ризику розвитку шизофренії, — це плацента. За результатами дослідження можна виявити предиктори розвитку захворювання та знизити ризику шляхом поліпшення функції плаценти.

Дослідники намагалися визначити причину шизофренії — виснажливого ментального розладу, що уражує близько 1% популяції.

Показано, що гени відіграють вирішальну роль: близько 10% людей, які в родині мають шизофренію, будуть уражені цим захворюванням.

Останніми дослідження встановлено, що 80% ризику залежить від генів. За деякими даними, специфічні гени розвитку шизофренії впливають на перинатальний розвиток мозку.

Це підтверджує залежність стану від патологічного розвитку нервової системи.

З іншого боку, відзначено, що вірусні інфекції матері також підвищують ризик. За даними, у нащадків матерів із високим рівнем прозапального протеїну інтерлейкіну-8 удвічі вищий ризик розвитку шизофренії порівняно з показниками в контрольній групі.

Таким чином, гени запалення та зв'язок «мати—дитина» відіграють важливу роль у розвитку шизофренії. Та чи існує один ланцюг, що поєднує ці фактори?

За даними нових досліджень (опублікованих у журналі Nature Medicine), пропущений ланцюг — це плацента.

На чолі з Daniel R. Weinberger, виконавчим директором Lieber Institute for Brain Develop-

ment in Baltimore, MD, проведено дослідження «Плацента містить гени ризику розвитку шизофренії», в якому порівняно генетичні ризику розвитку шизофренії при нормальних пологах і пологах, ускладнених преєклампсією та затримкою внутрішньоутробного розвитку плода.

Загалом, вивчено історії пологів та генетичні профілі 2800 дорослих, із яких 2038 осіб мали шизофренію.

Чи не є шизофренія побічним продуктом складної еволюції мозку?

Виявлено, що в осіб із генетичними маркерами шизофренії та ускладненнями в ранньому періоді життя у 5 разів вищий ризик розвитку патологічного стану порівняно з особами з лише генетично обумовленими ризиками.

У дослідженні проаналізовано гени плаценти при ускладнених пологах і виявлено, що гени, пов'язані з шизофренією, переважно

виражені в плацентах при ускладнених пологах порівняно з нормальними пологами.

Виявлено прямий зв'язок між експресією цих генів і ступенем запалення в плаценті.

Ще одним відкриттям є те, що плацента від ускладнених пологів містить набагато більше генів шизофренії в разі народження хлопчика.

Це може пояснити статеві відмінності в поширеності, симптомах та наслідках лікування хворих на шизофренію. Weinberger коментує висновки: «Вперше ми знайшли пояснення зв'язку між ускладненнями раннього життя, генетичним ризиком та їх впливом на психічні захворювання, і все це вказує на плаценту. Дивовижні результати роблять плаценту центром нової сфери біологічного дослідження, пов'язаного з тим, як гени та середовище взаємодіють, щоб змінити траєкторію розвитку людського мозку».

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

ВНИМАНИЕ!

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

Подписной индекс журнала «ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ» — **22811**

УДК 616-008.9-085.355:577.154.25]-053.32

Л.В. Колюбакина, І.І. Сивків

Результаты застосування замісної ферментотерапії при лактазній недостатності у передчасно народжених немовлят

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):65-68; doi 10.15574/PP.2018.74.65

Мета — оцінити ефективність замісної ферментотерапії при лактазній недостатності в комплексному виходженні в умовах стаціонару передчасно народжених немовлят.

Пацієнти та методи. В умовах неонатального центру КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці проведено обстеження 26 недоношених новонароджених, яких розподілено на дві клінічні групи спостереження. Першу (I) групу становили 13 передчасно народжених дітей, які в комплексному лікуванні отримували замісну терапію препаратом «Мамалак» упродовж 2 тижнів (виробник: Lecifarma-Laboratorio Farmaceutico, Лда, Варзеа де Андраде—Кабекко де Монтакью, 2670–741 Луса, Португалія), 1 мл крапельного розчину містить 3000 ALU лактази. Препарат застосовували з розрахунку 5 крапель на 100 мл грудного молока або високоадаптованої суміші (1 крапля містить 150 ALU). Другу (II) групу склали 13 недоношених немовлят, у вигодовуванні яких не застосовували «Мамалак».

Усім дітям при госпіталізації проведено загальноклінічні, біохімічні, інструментальні методи дослідження, які, зокрема, передбачали визначення вмісту вуглеводів у калі та його рН за пробою Бенедикта. Отримані дані проаналізовано методами варіаційної статистики з використанням програми Statistica 6.0.

Результати та висновки. Отримані результати свідчать про ефективність раннього застосування замісної ферментотерапії у вигодовуванні в умовах стаціонару передчасно народжених дітей зі зниженою толерантністю до їжі. Показана терапевтична ефективність такої терапії в лікуванні лактазної недостатності в новонароджених за природного або штучного характеру вигодовування.

Ключові слова: лактазна недостатність, передчасно народжені немовлята, ферментотерапія.

Results of the substitutive enzymotherapy for lactase deficiency in preterm infants

L. V. Koliubakina, I. I. Syvkiv

HSEI «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Objective: to evaluate the efficacy of the substitutive enzyme therapy for lactase deficiency in the complex inpatient nursing of preterm infants.

Material and methods. In total 26 preterm infants were examined in the neonatal centre of CMI «Oblast Children's Clinical Hospital» in Chernivtsi, who were divided into two clinical observation groups. The 1st (I) group included 13 preterm infants, who were administered in the comprehensive treatment «Mamalac» in drops during 2 weeks (manufacturer: Lecifarma — Laboratorio Farmaceutico, Lda, Varzea do Andrade, Cabeco de Montachique, Loures, 2670-741 Lousa, Portugal), 1 ml of solution contains 3000 ALU of lactase. The drug was prescribed based on 5 drops per 100 ml of breast milk or feed formula (1 drop contains 150 ALU). The second (II) group comprised 13 preterm infants, who were fed without «Mamalac».

All children at admission were provided general clinical, biochemical, instrumental methods of diagnosis, including the determination of carbohydrates in faeces and its pH using the Benedict test. The obtained data are analysed by the methods of variation statistics using the Statistica 6.0 program.

Results and conclusions. The obtained results showed the efficacy of the early administration of substitutive enzyme therapy in the feeding of preterm infants with a reduced meal tolerance under inpatient treatment. The therapeutic efficacy of such therapy in the treatment of lactase deficiency in breast-fed or bottle-fed newborns was shown.

Key words: lactase deficiency, preterm infants, enzymotherapy.

Результаты применения заместительной ферментотерапии при лактазной недостаточности у преждевременно рожденных младенцев

Л.В. Колюбакина, И.И. Сивкив

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Цель — оценить эффективность заместительной ферментотерапии при лактазной недостаточности в комплексном выхаживании в условиях стационара преждевременно рожденных младенцев.

Пациенты и методы. В условиях неонатального центра КМУ «Областная детская клиническая больница» г. Черновцы проведено обследование 26 недоношенных новорожденных, которые были распределены на две клинические группы наблюдения. Первую (I) группу составили 13 преждевременно рожденных детей, которые в комплексном лечении получали заместительную терапию препаратом «Мамалак» в течение 2 недель (производитель: Lecifarma-Laboratorio Farmaceutico, Лда, Варзеа де Андраде—Кабекко де Монтакью, 2670–741 Луса, Португалія), 1 мл капельного раствора содержит 3000 ALU лактазы. Препарат применяли в расчете 5 капель на 100 мл грудного молока или высокоадаптированной смеси (1 капля содержит 150 ALU). Вторую (II) группу составили 13 недоношенных новорожденных, при вскармливании которых не применяли «Мамалак».

Всем детям при госпитализации проведены общеклинические, биохимические, инструментальные методы исследования, которые, в частности, предусматривали определение углеводов в кале и его рН по пробе Бенедикта. Полученные данные проанализированы методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и выводы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности раннего применения заместительной ферментотерапии во вскармливании в условиях стационара преждевременно рожденных детей со сниженной толерантностью к еде. Показана терапевтическая эффективность применения заместительной ферментотерапии при лечении лактазной недостаточности у новорожденных, которые находятся как на естественном, так и на искусственном вскармливании.

Ключевые слова: лактазная недостаточность, преждевременно рожденные дети, ферментотерапия.

Забезпечення ентерального вигодовування передчасно народжених дітей залишається актуальним завданням неонатології у зв'язку з доведеним впливом якості постнатального харчування на подальший рівень захворюваності та розвиток. Одночасна наявність двох протилежних особливостей організму передчасно народжених дітей, зокрема, підвищеної потреби в харчових інгредієнтах і зниженої здатності шлунково-кишкового тракту до їх засвоєння, ускладнює процес становлення травлення в даній категорії новонароджених [4, 9]. Для передчасно народжених немовлят характерними є порушення процесів всмоктування у кишечнику та/або пригнічення перистальтики, малий об'єм шлунку з уповільненою евакуацією вмісту, знижена продукція жовчних кислот і недостатнє емульгування жирів, знижена саливація, а також незрілість метаболічних процесів і нервової регуляції діяльності кишечника на фоні високих темпів росту. Важливе місце серед даних проблем травлення у передчасно народжених дітей посідає лактазна недостатність (ЛН), оскільки саме молочні продукти є основним джерелом харчування дітей даного віку [1, 3, 10].

Загальновідомо, що лактоза є дисахаридом, який містить глюкозу та галактозу, а розщеплення лактози на моносахариди відбувається в пристінковому шарі тонкого кишечника завдяки активності ферменту лактази [2, 3].

Згідно з міжнародною класифікацією [1, 6, 7], виділяють первинну та вторинну непереносимість лактози. Первинна ЛН — це зниження активності лактази при морфологічно незмінному ентероциті (транзиторна ЛН недоношених немовлят, вроджена ЛН — генетично детермінована, ЛН дорослого типу — конституційна). Вторинна ЛН пов'язана з пошкодженням ентероцитів унаслідок запальних процесів вірусної чи бактеріальної етіології, харчової алергії до білків коров'ячого молока, целиакії, при тривалому повному парентеральному харчуванні, паразитарних інвазіях (аскаридоз, лямбліоз) у новонароджених.

Транзиторна ЛН притаманна більшості передчасно народжених дітей, що пов'язано з їхніми анатомо-фізіологічними особливостями. Уперше лактаза з'являється у плодів на 10–12-му тижні гестації, з 24-го тижня зростає її активність, а на 28–34-му тижнях активність даного ферменту становить лише 30% від його рівня в доношеного новонародженого. Упродовж останніх тижнів гестації швидко

зростає активність даного ферменту [1, 6, 7, 10], а отже, передчасне народження дитини створює передумови для проявів ЛН.

Клінічно ЛН супроводжується зниженням толерантності до їжі, появою зригувань, здуттям живота, частими розрідженими пінявими випорожненнями з кислим запахом і слизом, грудочками неперетравленої їжі. Характерними є неспокій дитини, особливо при годуванні; сплюснення вагової кривої. Варіабельність клінічної симптоматики при ЛН широка, але в немовлят із ЛН чітко спостерігається дозозалежний ефект від кількості лактози в харчуванні [1, 7]. Враховуючи, що повне виключення лактози з раціону порушує формування біоценозу кишечника (а це може негативно впливати на стан здоров'я дитини), основним методом лікування ЛН є застосування замісної ферментотерапії препаратами лактази [5, 11].

Мета дослідження — оцінити ефективність замісної ферментотерапії при ЛН у комплексному виходженні в умовах стаціонару передчасно народжених немовлят.

Матеріали та методи дослідження

В умовах неонатального центру КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці проведено обстеження 26 недоношених новонароджених.

Критерії включення в дослідження: передчасно народжені немовлята віком 2–3 тижні життя зі зниженою толерантністю до їжі за умови стабільності стану.

Критерії виключення: клінічно-параклінічні ознаки некротичного ентероколіту, геморагічного синдрому з кровотечею зі слизової шлунково-кишкового тракту; вади розвитку шлунково-кишкового тракту; наявність порушень обміну та спадкових захворювань у сімейному анамнезі, інфекційно-запальних захворювань.

Критерії оцінки ефективності замісної терапії: оцінка клінічно-лабораторних показників за динамікою вагової кривої; ознаки поліпшення толерантності до їжі впродовж двох тижнів; нормалізація показників копрологічного дослідження, вмісту вуглеводів та рН калу за пробою Бенедикта. Результати оцінено з урахуванням того, що концентрація вуглеводів у калі $<0,25\%$ є варіантом норми, від $\geq 0,25$ до $\leq 0,5\%$ — граничним станом, а $>0,5\%$ — проба вважається позитивною і свідчить про мальабсорбцію вуглеводів. Зниження рН калу $<7,0$ може вказувати на діагноз ЛН [6, 7, 11].

Сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу (I) групу становили 13 перед-

часно народжених дітей, які в комплексному лікуванні отримували замісну терапію препаратом «Мамалак» упродовж 2 тижнів (виробник: LecifarmaLaboratorio Farmaceutico, Лда, Варзеа де Андраде—Кабекю де Монтакью, 2670–741 Луса, Португалія), 1 мл крапельного розчину містить 3000 ALU лактази. Препарат застосовували з розрахунку 5 крапель на 100 мл грудного молока або високоадаптованої суміші (1 крапля містить 150 ALU). Другу (II) групу склали 13 недоношених немовлят, у вигодовуванні яких не застосовували «Мамалак».

Частка хлопчиків у I клінічній групі становила 77%, а у II групі — 54% відповідно ($P > 0,05$). Середня вага при народженні була 1960 г у I клінічній групі та 1880 г у II клінічній групі ($P > 0,05$). У середньому дітей госпіталізовано до стаціонару на 6-ту добу після народження. Усім дітям при надходженні проведено загальноклінічні, біохімічні, інструментальні методи дослідження, які, зокрема, передбачали визначення вмісту вуглеводів у калі та його рН за пробою Бенедикта [8]. Отримані дані проаналізовано методами варіаційної статистики з використанням програми Statistica 6.0.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз особливостей перебігу раннього неонатального періоду показав, що 61,5% немовлят I клінічної групи та 46,5% у II групі ($P > 0,05$) народилися від I вагітності. Частка глибоко недоношених немовлят (до 32 тижнів гестації) у I клінічній групі становила 46,2% проти 38,5% ($P > 0,05$) випадків у II групі спостереження. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині серед

немовлят I клінічної групи була дещо нижчою (5,6 балу), ніж у II групі, хоча без чіткої статистичної достовірності, (6,3 балу), що потребувало проведення штучної вентиляції легень у I групі 4 (31%) дітям упродовж перших 5 хвилин життя проти 1 (8%) дитини у II групі ($P < 0,05$). Тяжкий стан при госпіталізації до КМУ «ОДКЛ» спостерігався у I клінічній групі у 54% випадків проти 15,5% дітей ($P < 0,05$) II групи. Вказівки на перинатальне ушкодження центральної нервової системи, неонатальну жовтяницю з однаковою частотою траплялися в обох групах спостереження та сягали відповідно 23,1% та 7,7% ($P > 0,05$) випадків. У 53,8% немовлят I клінічної групи тяжкість стану обумовлена дихальними розладами проти 15,4% ($P < 0,05$) пацієнтів II групи спостереження.

Більшість (53,8%) дітей I групи на момент госпіталізації отримували часткове парентеральне харчування проти кожної четвертої (23,0%) дитини ($P < 0,05$) II групи спостереження. Слід зауважити, що 69% немовлят I клінічної групи отримували грудне вигодовування проти 77% передчасно народжених ($P > 0,05$) II групи. Основними скаргами відносно порушення з боку системи травлення були зниження толерантності до їжі, періодично здуття живота та неспокій дитини при годуванні. До застосування препарату лактази об'єм харчування на одне годування до 10 мл у I групі спостереження становив у 15,4% дітей, від 10 до 30 мл — у 15,4% передчасно народжених, понад 30 мл грудного молока або високоадаптованої суміші — у 69,2% немовлят. Відповідні показники у II клінічній групі дорівнювали 7,6%, 30,8% та 61,6%. У пацієнтів I клінічної групи, які упродовж 2 тижнів одержували препарат «Мамалак», майже у 4 рази зменшився відсоток дітей, у яких об'єм харчування на одне годування не досягав 30 мл: від 30,8% до 7,7%,

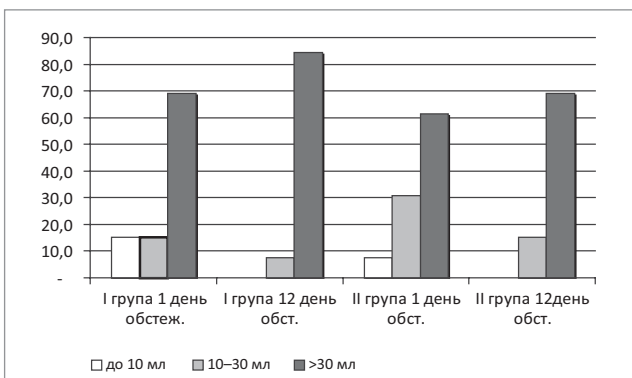


Рис. 1. Об'єм харчування на одне вигодовування груп спостереження

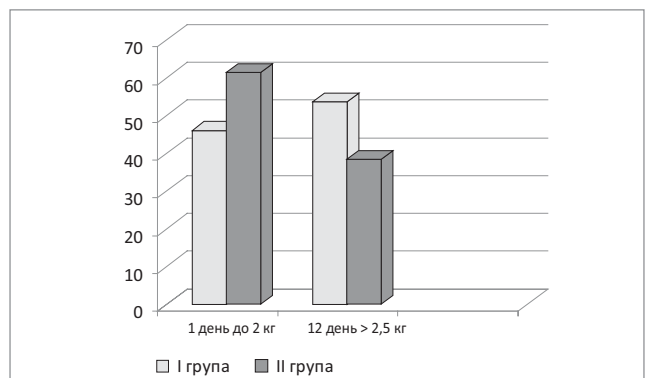


Рис. 2. Частка хворих із масою тіла до 2000 г та понад 2500 г у процесі лікування

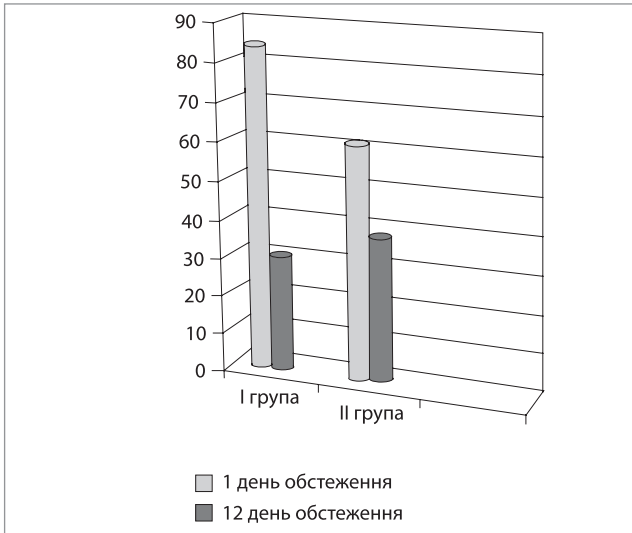


Рис. 3. Частка пацієнтів із вмістом вуглеводів у калі >0,6% у процесі лікування

а частка хворих із разовим об'ємом годування понад 30 мл збільшилася від 69,2% до 84,6%. У II клінічній групі спостереження частка дітей із об'ємом харчування на одне годування до 30 мл зменшилася за цей період майже удвічі — від 38,5% до 15,4%, а з об'ємом харчування понад 30 мл залишилася сталою (від 61,9% до 69,2% випадків), (рис. 1).

Попри те, що в I клінічній групі частка немовлят із масою тіла до 2000 г на момент проведення замісної терапії була дещо меншою (46,1%), ніж у II клінічній групі (61,5%), у процесі застосування в комплексному лікуванні препарату «Мамалак» у пацієнтів I клінічної групи відмічалася тенденція до швидшого набирання ваги. Так, середній приріст маси тіла у дітей I клінічної групи становив 578 г, а у II групі —

406 г ($P < 0,05$). При цьому частка передчасно народжених дітей з вагою понад 2500 г становила 53,8% у I групі проти 38,4% випадків у II групі. У жодної дитини I групи не спостерігалася втрата маси тіла, а у процесі динамічного спостереження відмічалася позитивна динаміка клінічних проявів у вигляді поліпшення толерантності до їжі, зникнення скарг матері на неспокій дитини та здуття живота. Динаміка вагової кривої наведена на рис. 2.

Аналіз показників копрологічного дослідження за пробою Бенедикта засвідчив, що серед немовлят I клінічної групи рН калу <5,0 відмічалася у 46,1% дітей, а у пацієнтів II групи у 30,8% випадків цей показник у процесі замісної ферментотерапії суттєво не змінився. Це, можливо, пояснюється короткочасністю використання препарату «Мамалак» та анатомо-фізіологічними особливостями передчасно народжених дітей [1, 4, 5]. Водночас, відмічалася чітка тенденція до зниження концентрації вуглеводів у калі майже утричі на тлі замісної ферментотерапії. Так, відсоток дітей, в яких концентрація вуглеводів у калі була >0,6%, зменшився від 84,5% до 30,7% (Δ 53,8%) у I клінічній групі проти тренду від 61,4% до 38,3% (Δ 23%) у II групі (рис. 3).

Висновки

Отримані результати свідчать про ефективність раннього застосування замісної ферментотерапії у вигодовуванні в умовах стаціонару передчасно народжених дітей зі зниженою толерантністю до їжі.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамова ТВ. (2009). Терапия лактазной недостаточности у детей первых месяцев жизни. Лечащий врач. 2009. 1: 6—7.
2. Зиятдинова НВ, Файзуллина РА. (2010). Лактазная недостаточность у детей. 2010. 3 (42): 44—47.
3. Коровина НА, Коровина ИН, Малова НЕ. (2002). Лактазная недостаточность у детей. 1; 4: 57—61.
4. Посібник з неонатології. (2010). За ред. Клоерті ДП, Старк ЕР, Ейхенвальд ЕК. Київ: 126—150.
5. Солодова ИВ, Иванько ОГ, Пашенко ИВ. (2013). Применение препарата лактазы «Мамалак» на фоне грудного вскармливания у детей с кишечными инфекциями. Современная педиатрия. 2: 118—123.
6. Усенко ДВ, Горелов АВ. (2009). Лактазная недостаточность у детей. Педиатрия. 1: 33—36.
7. Хавкин АИ, Жигарева НС. (2009). Лактазная недостаточность. Гастроэнтерология. 1: 78—82.
8. Халиуллина СВ, Урманчеева ЮР. (2012). Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей. Практическая медицина. 7: 126—130.
9. Шабалов НП. (2010). Неонатология. Учебное пособие. Москва: МЕД-пресс-информ. 1: 329—344.
10. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Місник ВП, Фисун ВМ, Марушко КР. (2011). Проблемні питання перебігу та терапії лактазної недостатності у дітей раннього віку. Современная педиатрия. 6: 157—162.
11. Шадрін ОГ, Хомутовська КО. (2014). Кишкові коліки у дітей раннього віку при різних типах лактазної недостатності, особливості діагностики та корекції. Современная педиатрия. 6: 102—107.

Сведения об авторах:

Колюбакина Лариса Викторовна — к. мед. н., врач-педиатр каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207 А; тел (037)257-56-60.
Сивкив И.И. — врач-педиатр каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207 А; тел (037)257-56-60.

Статья поступила в редакцию 07.01.2018 г.

УДК 616-007-053.1:612.014.4

О.В. Власова, І.В. Ластівка

Вплив забруднення важкими металами ґрунтів на формування природжених вад розвитку у дітей

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):69-72; doi 10.15574/PP.2018.74.69

Мета — встановити частоту та ризик виникнення природжених вад розвитку в дітей, матері яких народилися та проживали в місцях із різною геохімічною характеристикою м. Чернівці.

Пацієнти та методи. Ретроспективно проведено аналіз 226 генетичних карт дітей із природженими вадами розвитку, народжених у пологових будинках м. Чернівці за період 2004–2014 рр. Створено дві групи спостереження залежно від геохімічних характеристик місць народження і проживання матерів дітей з природженими вадами розвитку. До першої (I) увійшли 166 дітей, матері яких народилися та проживали в місцях, забруднених важкими металами; до другої (II) — 60 дітей, матері яких народилися та проживали у відносно чистих від важких металів місцях.

Результати. Удвічі зріс відносний ризик формування природжених вад серця у зонах геохімічного неблагополуччя, він був достовірним і становив 2,17 (95% ДІ 1,84–2,55). Відносний ризик виникнення множинних природжених вад розвитку в дітей I групи був вищим щодо II групи і становив 1,48 (95% ДІ 1,2–1,7), вад шлунково-кишкового тракту — 1,45 (95% ДІ 1,04–1,99). Відносний ризик формування природжених вад центральної нервової системи та обличчя в дітей, матері яких проживали в місцях, забруднених важкими металами, становив відповідно 0,96 (95% ДІ 0,66–1,39) і 0,72 (95% ДІ 0,45–1,15). Слід зазначити, що в дітей II групи спостерігався високий відносний ризик формування природжених вад сечовидільної та опорно-рухової систем — відповідно 1,47 (95% ДІ 0,78–2,76) і 1,48 (95% ДІ 1,2–1,7).

Висновки. За умови проживання та народження матерів у місцях геохімічного неблагополуччя визначався достовірний ризик формування природжених вад серця, множинних природжених вад розвитку і природжених вад шлунково-кишкового тракту. У відносно чистих зонах переважали природжені вади розвитку сечовидільної та опорно-рухової систем. В обох групах порівняння природжені вади розвитку переважали в дітей чоловічої статі.
Ключові слова: природжені вади розвитку, новонароджені, важкі метали, ґрунт.

Effects of soil pollution with heavy metals on the congenital malformations development in children

O. V. Vlasova, I. V. Lastivka

HSEI «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Objective: to determine the incidence and risk of congenital malformations in children whose mothers were born and lived in places with different geochemical characteristics in Chernivtsi.

Material and methods. A retrospective analysis of 226 genetic maps of children with congenital malformations who were born in maternity homes in Chernivtsi during 2004–2014 has been carried out. Two groups of observation depending on the geochemical characteristics of the places of birth and residence of mothers who had children with congenital malformations were created. The first group (I) included 166 children, whose mothers were born and lived in places at the places belonged to the territories polluted with heavy metals; the second one (II) involved 60 cases of birth in the families, living in the places which were classified as relatively clean from heavy metals.

Results. The risk of congenital heart disease in the zones of geochemical problems increased twice, it was reliable and amounted to RR = 2.17 (95% CI 1.84–2.55). The risk of multiple birth defects in children in Group I was higher compared to the RR in the comparison group and made up 1.48 (95% CI 1.2–1.7), and RR of the gastrointestinal defects was 1.45 (95% CI 1.04–1.99). The relative risk of the CNS and facial congenital defects development in children whose mothers lived in the territories polluted with heavy metals was 0.96 (95% CI 0.66–1.39) and 0.72 (95% CI 0.45–1.15), respectively. It should be noted that in children from the comparison group there was a high risk of birth defects of the urogenital tract and musculoskeletal system — 1.47 (95% CI 0.78–2.76) and 1.48 (95% CI 1.2–1.7), respectively.

Conclusions. In case when mothers lived and gave birth in the places with geochemical problems, there was a significant risk of development of congenital heart disease, multiple developmental defects and gastrointestinal tract. In relatively clean areas malformations of the urinary and musculoskeletal systems were prevalent. In both comparison groups congenital malformations were prevalent in male children.

Key words: congenital malformations, newborns, heavy metals, soil.

Влияние загрязнения тяжелыми металлами почвы для формирования врожденных пороков развития у детей

A. V. Vlasova, I. V. Lastivka

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Цель — установить частоту и риск возникновения врожденных пороков развития у детей, матери которых родились и проживали в местах с разной геохимической характеристикой г. Черновцы.

Пациенты и методы. Ретроспективно проведен анализ 226 генетических карт детей с врожденными пороками развития, родившихся в родильных домах г. Черновцы за период 2004–2014 гг. Созданы две группы наблюдения в зависимости от геохимических характеристик мест рождения и проживания матерей детей с врожденными пороками развития. В первую (I) группу вошли 166 детей, матери которых родились и проживали в местах, загрязненных тяжелыми металлами; во вторую (II) — 60 детей, матери которых родились и проживали в относительно чистых от тяжелых металлов местах.

Результаты. Вдвое увеличился относительный риск формирования врожденных пороков сердца в зонах геохимического неблагополучия, он был достоверным и составил 2,17 (95% ДИ 1,84–2,55). Относительный возникновения множественных врожденных пороков развития у детей I группы был выше по сравнению со II группой и составил 1,48 (95% ДИ 1,2–1,7), желудочно-кишечного тракта — 1,45 (95% ДИ 1,04–1,99). Относительный риск формирования врожденных пороков центральной нервной системы и лица у детей, матери которых проживали в местах, загрязненных тяжелыми металлами, составил соответственно 0,96 (95% ДИ 0,66–1,39) и 0,72 (95% ДИ 0,45–1,15). Следует отметить, что у детей в II группе наблюдался высокий относительный риск формирования врожденных пороков мочевыделительной и опорно-двигательной систем — соответственно 1,47 (95% ДИ 0,78–2,76) и 1,48 (95% ДИ 1,2–1,7).

Выводы. При проживании и рождении матерей в местах геохимического неблагополучия определялся достоверный риск формирования врожденных пороков сердца, множественных пороков развития и недостатков желудочно-кишечного тракта. В относительно чистых зонах преобладали врожденные пороки развития мочевыделительной и опорно-двигательной систем. В обеих группах сравнения врожденные пороки развития преобладали у детей мужского пола.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, новорожденные, тяжелые металлы, почва.

Численні дослідження свідчать, що несприятливі екологічні фактори підвищують ризик розвитку природжених вад розвитку (ПВР) [3, 6, 7, 8, 13].

Здебільшого ці роботи відображають роль пренатального пресингу полютантів повітря та забруднення питної води в розвитку структурних змін у новонароджених дітей [4, 10]. У цьому розумінні значення негативних геохімічних факторів, таких як забруднення ґрунту важкими металами, вивчене недостатньо. Водночас геохімічна складова патогенного впливу важких металів на організм людини є сталою внаслідок тривалого багаторічного їх розпаду у ґрунті [5, 12, 15]. Показано, що навіть незначний вміст важких металів у ґрунті при тривалому впливі спричиняє розвиток негативних змін в організмі за рахунок накопичення [7, 13, 14]. У зв'язку з цим у жінок підвищується ризик епігенетичних і метаболічних змін особливо під час вагітності, здатних викликати зміни в плоді [7, 11].

Порушення репродуктивної функції внаслідок впливу різноманітних ксенобіотиків зумовлені особливостями окремих токсикантів, проте їх різноманітний вплив реалізується завдяки таким головним механізмам, як пошкодження тестикулярної та оваріальної функцій і синтез статевих гормонів. Можливий опосередкований вплив на центральну нервову систему (ЦНС) та безпосередній вплив на гонади [4, 13].

Вірогідність виникнення ПВР у дітей за рахунок накопичення в організмі їхніх матерів важких металів, які знаходяться в ґрунті у концентраціях, наближених до гранично допустимих (ГДК), у дослідженнях вивчена недостатньо. Водночас додаткову інформацію можна отримати під час порівняння ризику виникнення ПВР у дітей, матері яких народилися та проживали в місцях, де ґрунти забруднені важкими металами, та у відносно чистих за цими геохімічними характеристиками.

Мета дослідження — встановити частоту та ризик виникнення ПВР у дітей, матері яких народилися та проживали в місцях із різною геохімічною характеристикою м. Чернівці.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно проведено аналіз 226 генетичних карт дітей із ПВР, народжених у пологових будинках м. Чернівці за період 2004–2014 рр.

Геохімічну характеристику місць народження та проживання матерів дітей з ПВР отримано шляхом дослідження ґрунтів м. Чернівці

геологічним об'єднанням «Північургеологія» (1993 р.) та Чернівецьким національним університетом ім. Ю. Федьковича (1992 р.). Інтегральний коефіцієнт забруднення ґрунту важкими металами вираховано як суму відношення вмісту окремих важких металів до ГДК. За отриманими результатами дослідження застосовано картографічний метод місць проживання матерів дітей з ПВР. Місця проживання позначено як «забруднені важкими металами» (ЗВМ) та «умовно чисті» (ЧВМ). Розподільчою точкою при цьому враховано величини, які виходили за межі $+2\sigma$ від середнього.

Створено дві групи спостереження залежно від геохімічних характеристик місць народження та проживання матерів дітей з ПВР. До першої (I) увійшли 166 дітей, які за місцем народження та проживання належали до ЗВМ; до другої (II) — 60 випадків народження у родинах, що за місцем проживання відносилися до ЧВМ.

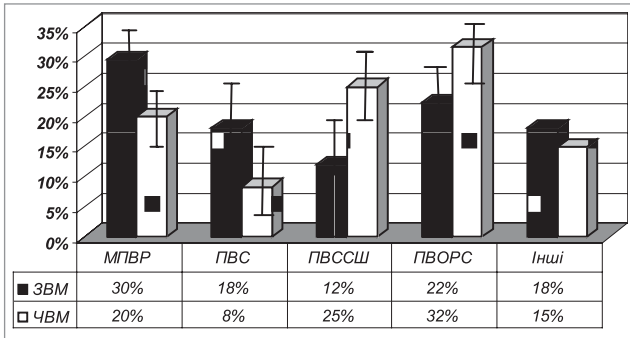
Відмічено, що вік матерів на момент народження в групах порівняння суттєво не відрізнявся і становив $25,6 \pm 2,89$ року. У місцях ЗВМ частка хлопчиків із ПВР становила $62,65 \pm 3,75\%$ (104 випадки) і вірогідно переважувала над випадками народження дівчаток із ПВР — $37,35 \pm 3,75\%$ (62 дитини), ($p < 0,05$). У ЧВМ за вказаний період народилося 35 хлопчиків ($58,3 \pm 6,36\%$) і 25 ($41,7 \pm 6,36\%$) дівчаток ($p > 0,05$).

Отримані дані проаналізовано методами біостатистики з використанням принципів клінічної епідеміології, за допомогою комп'ютерних пакетів STATISTICA StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері параметричними і непараметричними методами обчислення. Ризик виникнення ПВР у дітей оцінено за відносним ризиком (ВР) із визначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ), а також за величиною атрибутивного ризику [15].

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

Результати дослідження та їх обговорення

У структурі ПВР у 226 дітей від матерів, які народилися та проживали в місцях із різною геохімічною характеристикою м. Чернівці, протягом 2004–2014 рр. перше місце посіли множинні природжені вади розвитку (МПВР) — 61 ($26,8 \pm 2,93\%$) випадок.



Примітки: МПВР – множинні природжені вади розвитку, ПВС – природжені вади серця, ПВСВШ – природжені вади сечовидільних шляхів, ПВОРС – природжені вади опорно-рухової системи, до інших увійшли ПВДНС, ПВОШ, ПВДШКТ і синдром Дауна.

Рис. Розподіл природжених вад розвитку залежно від геохімічної характеристики місця проживання (%)

На другому місці знаходилися природжені вади опорно-рухової системи (ПВОРС) – 57 (25,0±2,83%) випадків. Третє місце посіли природжені вади серця (ПВС) – 35 (15,4±2,39%) випадків, четверте місце – природжені вади сечовидільних шляхів (ПВСВШ) – 21 (9,2±1,92%) і статевої системи (ПВСС) – 14 (6,1±1,59%). Кількість випадків народження дітей з синдромом Дауна становила 10 (4,39±1,36%). По 11 (4,82±1,42%) випадків – діти з природженими вадами центральної нервової системи (ПВДНС) і шлунково-кишкового тракту (ПВДШКТ). Діти з природженими вадами обличчя та шиї (ПВОШ) становили 7 (3,07±1,14%), а природженими вадами шкіри (ПВШ) – 1 (0,44±0,43%).

На рисунку наведено розподіл ПВР у дітей клінічних груп порівняння, сформованих залежно від геохімічної характеристики місць народження та проживання їхніх матерів.

Установлено, що в структурі ПВР у дітей від матерів, які народилися та проживали в місцях ЗВМ м. Чернівці, значну частку становили МПВР – 49 випадків проти 12 із II групи ($p < 0,05$), а на другому місці знаходилися ПВОРС, які переважали у II групі – 37 випадків проти 19 випадків у I групі ($p < 0,05$). Третє місце посіли ПВС у I групі – 30 проти 5 у II групі ($p < 0,05$). ПВДВШ у I групі становили 20 проти 15 у II групі ($p < 0,05$). Частка дітей із синдромом Дауна кількісно переважала в групі ЗВМ – 7 проти 3, але без достовірної відмінності. По 8 випадків ПВДНС та ПВДШКТ були у I групі, на відміну від II групи, – відповідно по 3 та 2 випадки ($p > 0,05$). Шість дітей, які народилися з ПВОШ у групі ЗВМ, проти 1 дитини з цією самою

вадою у ЧВМ групі ($p > 0,05$). Лише 1 дитина з ПВДШ народилася в місцях ЗВМ.

Показано, що ризик формування ПВС зріс удвічі в місцях ЗВМ, він був достовірним і становив $ВР = 2,17$ (95% ДІ 1,84–2,55), атрибутивний ризик – 0,1. Отримані дані збігаються з дослідженнями окремих авторів [1, 2], які вивчали вплив підвищеного вмісту важких металів у повітрі на виникнення ПВС та підтвердили наші дослідження в померлих новонароджених і плодів [15].

Ризик виникнення МПВР у дітей I групи був вищим відносно II групи ($ВР = 1,48$ (95% ДІ 1,2–1,7)), ПВДШКТ ($ВР = 1,45$ (95% ДІ 1,04–1,99)). $ВР$ формування ПВДНС і ПВДРОШ у дітей, матері яких проживали в місцях ЗВМ, становив відповідно 0,96 (95% ДІ 0,66–1,39) та 0,72 (95% ДІ 0,45–1,15). Слід зазначити, що в дітей II групи спостерігався високий $ВР$ формування ПВДВШ і ПВОРС, який становив відповідно 1,47 (95% ДІ 0,78–2,76) і 1,48 (95% ДІ 1,2–1,7), що свідчить про мультифакторний характер їх формування.

Ризик виникнення ПВР у дітей чоловічої статі, матері яких народилися та проживали у місцях ЗВМ, становив $ВР = 1,07$ (95% ДІ 0,91–1,26) порівняно з дівчатками.

Таким чином, за умови проживання та народження матерів у місцях геохімічного неблагополуччя визначався достовірний ризик формування ПВС, МПВР та ПВДШКТ. У відносно чистих зонах переважали ПВДВС та ПВОРС. В обох групах ПВР переважали у дітей чоловічої статі.

Висновки

Серед ПВР у дітей м. Чернівці перші місця посіли МПВР (26,8±2,93%), ПВОРС (25,0±2,83%) і ПВС (15,4±2,39%).

За умови народження та проживання матерів у місцях ЗВМ достовірно зростав у дітей ризик формування ПВС ($ВР = 2,17$ (95% ДІ 1,84–2,55)), МПВР ($ВР = 1,48$ (95% ДІ 1,2–1,7)) і ПВДШКТ ($ВР = 1,45$ (95% ДІ 1,04–1,99)).

За умови народження та проживання матерів у місцях ЧВМ достовірно зростав у новонароджених ризик формування ПВДВС ($ВР = 1,47$ (95% ДІ 0,78–2,76) і ПВОРС ($ВР = 1,48$ (95% ДІ 1,2–1,7)).

Природжені вади розвитку в дітей чоловічої статі від матерів, які народилися та проживали у місцях ЗВМ, становили 62,65±3,75% ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

У подальшому необхідно дослідити вплив забруднення ґрунтів ксенобіотиками на виникнення порушень серцево-судинної системи

в новонароджених, хворих на бактеріальний сепсис.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каменчик АВ, Іванько ОГ. (2013). Взаємозв'язки інтенсивності забруднення та розповсюдженості вроджених вад серця у дітей Запорізької області. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. Т. 13; Вип. 3 (43): 138–142.
2. Колоскова ОК, Безруков ЛО. (2008). Екологічно детермінована патологія дитячого віку (клінічні прояви, методологічні підходи, адаптація). Чернівці: Медуніверситет: 208.
3. Коцур НІ. (2016). Екологічні ризики і здоров'я людини: сучасні проблеми та шляхи розв'язання. Молодий вчений. 9.1 (36.1): 91–94.
4. Пішак ВП, Різничук МО. (2013). Аналіз поширеності природжених вад розвитку у новонароджених Чернівецької області за даними генетичного моніторингу. Україна. Здоров'я нації. 1 (25): 28–32.
5. Brender JD, Zhan FB, Suarez L, Langlois P, Gilani Z, Delima I et al. (2006). Linking environmental hazards and birth defects data. International journal of occupational and environmental health. Available from: <https://doi.org/10.1179/oeht.2006.12.2.126>.
6. Canfield MA, Ramadhani TA, Langlois PH, Waller DK. (2006, Nov.). Residential mobility patterns and exposure misclassification in epidemiologic studies of birth defects. Journal of exposure science and environmental epidemiology. 16 (6): 538–543. Available from: <https://www.nature.com/articles/7500501>.
7. Crinnion WJ. (2009). Maternal Levels of Xenobiotics that Affect Fetal Development and Childhood Health. Alternative Medicine Review. 14 (3): 212–222.
8. Genowska A, Jamiolkowski J, Szafraniec K, Stepaniak U, Szpak A, Pajak A. (2015). Environmental and socio-economic determinants of infant mortality in Poland: an ecological study. Environmental health. 14: 61. doi: 10.1186/s12940-015-0048-1.
9. Joss-Moore LA, Lane H. (2009). The developmental origins of adult disease. Curr. Opin. Pediatr. 21 (2): 230–234.
10. Kihal-Talantikite W, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. (2017, May). 11 Systematic literature review of reproductive outcome associated with residential proximity to polluted sites. International journal of health geographics. 16: 20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12942-017-0091-y>.
11. Mbah AK, Hamisu I, Naik E, Salihu HM. (2014, Nov). Estimating Benchmark Exposure for Air Particulate Matter Using Latent Class Models. Risk analysis. 34 (11): 2053–2062. doi: 10.1111/risa.12256.
12. Peckham-Gregory EC, Danysh HE, Brown AL, Eckstein O, Grimes A, Chakraborty R et al. (2017, May). Evaluation of maternal and perinatal characteristics on childhood lymphoma risk: A population-based case-control study. Pediatric blood & cancer. 64 (5): e26321. doi: 10.1002/pbc.26321.
13. Perera F, Herbstman J. (2011). Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. Reprod. Toxicol. 31 (3): 363–373. doi:10.1016/j.reprotox.2010.12.055.
14. Sanders AP, Desrosiers TA, Warren JL, Herring AH, Enright D, Olshan AF et al. (2014). Association between arsenic, cadmium, manganese, and lead levels in private wells and birth defects prevalence in North Carolina: a semi-ecologic study. BMC Public Health. 14: 955. doi: 10.1186/1471-2458-14-955.
15. Vlasova OV. (2018). Risk of developing congenital malformations in infants whose mothers live under unfavourable geochemical conditions. Journal of Education, Health and Sport. 8 (2): 231–234. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1175175>.

Сведения об авторах:

Власова Елена Васильевна — к. мед. н., ассистент каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207 А; тел. (0372) 57-56-60.

Ластивка Ирина Владимировна — к. мед. н., доц каф. педиатрии и медицинской генетики ВГУЗ Украины «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, пр. Незалежности, 98. тел. (0372) 574-26-82.

Статья поступила в редакцию 07.01.2018 г.

УДК 616-071+616.61-002.3+615.33

О.Л. Цимбаліста¹, Л.В. Мельничук²

Етіологічна діагностика пієлонефриту в дітей та проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):73-78; doi 10.15574/PP.2018.74.73

Мета — вивчити етіологічну природу гострого і загострення хронічного пієлонефриту в дітей за результатами бактеріологічного дослідження сечі.

Пацієнти та методи. Проведено порівняльний аналіз результатів бактеріологічного дослідження сечі дітей, хворих на гострий та загострення хронічного пієлонефриту, віком від 3 до 15 років, за період 2009–2011 рр. (n=282) і 2012–2017 рр. (n=2273).

Результати. Встановлено зменшення частоти позитивних посівів від 45,0% у 2009–2011 рр. до 29,0% у 2012–2017 рр. Грамнегативні і грампозитивні збудники висівалися майже з однаковою частотою за два періоди спостереження. Серед грамнегативних збудників в етіології пієлонефриту зросла роль *Escherichia coli* від 32,5% до 43,1%, *Klebsiella pneumoniae* — від 5,4% до 18,3% випадків, бактерій сімейства *Pseudomonadaceae* — 17,7%. Серед грампозитивних бактерій зросла частота висіву *Staphylococcus aureus* у розвитку пієлонефриту (від 17,7% до 40,5%). Частота висіву грибів роду *Candida* із сечі зросла від 2,0% у 2009–2011 рр. до 11,1% випадків у 2012–2017 рр.

Висновки. З аналізу антибіотикограми встановлено великий спектр чутливості збудників до антибіотиків і відносно високу резистентність до препаратів резерву.

Ключові слова: діти, пієлонефрит, діагностика, антибіотики.

Etiological diagnosis of pyelonephritis in children and the problem of antibiotic resistance of microorganisms

O.L. Tsybalista¹, L.V. Melnychuk²¹SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine²Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Objective: to study the etiology of acute pyelonephritis and exacerbation of chronic pyelonephritis in children according to the results of bacteriological examination of urine.

Material and methods. A comparative analysis of the results of bacteriological examination of urine in children with acute pyelonephritis and exacerbation of chronic pyelonephritis at the age of 3–15 years over the 2009–2011 (n=282) and 2012–2017 (n=2273) periods has been conducted.

Results. There was found a decrease in the frequency of detecting positive cultures — from 45% of cases during 2009–2011 up to 29.0% of cases during 2012–2017. Gram-negative and gram-positive pathogens were inoculated with almost the same frequency during the both observation periods. Among gram-negative pathogens, the role of *Escherichia coli* in the etiology of pyelonephritis increased — from 32.5% up to 43.1% of cases; *Klebsiella pneumoniae* was found to be detected more often — from 5.4% up to 18.3% of cases; bacteria *Pseudomonadaceae* were causative agents of pyelonephritis in 17.7% of cases. Among gram-positive pathogens, the frequency of detecting *Staphylococcus aureus* increased (from 17.7% to 40.5%). The detecting rate of *Candida* species in urine samples increased as well — from 2.0% of cases during 2009–2011 up to 11.1% of cases during 2012–2017.

Conclusions. The analysis of antibiotic susceptibility pattern to a large range of antibiotics of different classes has revealed a relatively high resistance to reserve drugs.

Key words: children, pyelonephritis, diagnostics, antibiotics.

Этиологическая диагностика пиелонефрита у детей и проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам

О.Л. Цимбаліста¹, Л.В. Мельничук²¹ГВУУ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Цель — изучить этиологию острого и обострения хронического пиелонефрита у детей по результатам бактериологического исследования мочи.

Пациенты и методы. Проведен сравнительный анализ медицинских карт стационарного больного, в частности, результатов бактериологического исследования мочи у детей, больных острым и обострением хронического пиелонефрита, в возрасте от 3 до 15 лет, за период 2009–2011 гг. (n=282) и 2012–2017 гг. (n=2273).

Результаты. Выявлено уменьшение частоты положительных посевов от 45,0% в 2009–2011 гг. до 29,0% в 2012–2017 гг. Грамотрицательные и грамположительные возбудители высевались почти с одинаковой частотой за два периода наблюдения. Среди грамотрицательных возбудителей увеличилась роль в этиологии пиелонефрита *Escherichia coli* от 32,5% до 43,1%, *Klebsiella pneumoniae* — от 5,4% до 18,3% случаев, бактерий семейства *Pseudomonadaceae* — 17,7%. Среди грамположительных бактерий возросла частота высева *Staphylococcus aureus* в развитии пиелонефрита (от 17,7% до 40,5%). Частота высева грибов рода *Candida* из мочи увеличилась от 2,0% в 2009–2011 гг. до 11,1% случаев в 2012–2017 гг.

Выводы. При анализе антибиотикограммы выявлен большой спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам и относительно высокая резистентность к препаратам резерва.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, диагностика, антибиотики.

Вступ

Актуальність мікробно-запальних захворювань нирок у дітей усіх вікових груп зумовлена доволі високим рівнем захворюваності, тенденцією до хронізації. Пієлонефрити в структурі захворювань нирок, за даними Національного ниркового реєстру, зустрічаються найчастіше (до 75%) і є основною причиною хронічної ниркової недостатності [7, 8, 11, 17]. Тому питання ефективного і безпечного лікування пієлонефриту, передусім антибактеріальної терапії, є одним із пріоритетних у дитячій нефрології [6, 7, 15, 17]. Основною причиною недостатнього ефекту протимікробної терапії є первинна і швидкий розвиток до неї вторинної резистентності мікроорганізмів [3, 4, 5, 10]. Проблема бактеріальної резистентності в даний час існує не тільки під час лікування інфекцій різної локалізації, але й на популяційному рівні [3].

В основі резистентності мікроорганізмів до антибіотиків — різноспрямовані механізми: зменшена проникливість антибіотика через клітинну мембрану, активне його видалення з клітини (ефлюкс); інактивація ферментами; поява нових бета-лактамаз і зміна експресії наявних; порушення транспорту через цитоплазму до мішені; зміна структури самої мішені. Ці процеси відбуваються при постійних мутаціях — зміни генетичного потенціалу

мікроорганізмів: поява в цитоплазмі транспозонів і мутації хромосом в ядрах. Важливим механізмом резистентності мікроорганізмів до антибіотиків є утворення біоплівки. Остання є однією з найважливіших причин хронізації інфекцій різної локалізації [3, 10, 11, 12, 17, 19].

Основною причиною резистентності мікроорганізмів до антибіотиків є неефективне (недотримання тривалості лікування, дозування) використання антибіотиків, призначення емпіричної антибактеріальної терапії без своєчасного і адекватного виявлення збудника, відсутність своєчасної і точної ідентифікації збудника [3, 4, 5, 6].

Як збудники мікробно-запальних захворювань нирок у дітей заслуговують на увагу *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. В етіології пієлонефриту спостерігається збільшення частоти *Enterococcus spp.* і бактерій сімейства *Pseudomonadaceae*, а також підвищення резистентності їх до антибіотиків, зокрема препаратів резерву [1, 2, 9, 16, 18, 20].

Важливим моментом раціональної антибактеріальної терапії є моніторинг мікробіологічного пейзажу окремих біологічних середовищ у кожному лікувальному закладі і чутливості бактерій до протимікробних препаратів, а також дотримання правил фармакотерапії і фармакокінетики під час лікування антибіотиками [2, 12, 13].

Таблиця 1

Порівняльна характеристика збудників пієлонефриту в дітей за 2009–2011 рр. і 2012–2017 рр.

Збудник	2009–2011 рр. (n=129)		2012–2017 рр. (n=648)	
	n	%	n	%
Грампозитивні:	69	53,5	328	50,6
— <i>Staphylococcus aureus</i>	22	31,9	133	40,5
— <i>Streptococcus faecalis</i>	31	24,0	119	36,3
— <i>Streptococcus pneumoniae</i>	—	—	35	10,7
— <i>Streptococcus pyogenes</i>	—	—	41	12,5
— <i>Streptococcus epidermidis</i>	16	23,2	—	—
Грамнегативні:	60	46,5	311	48,0
— <i>Escherichia coli</i>	42	70	134	43,0
— <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	16,7	57	18,3
— Сімейство <i>Pseudomonadaceae</i>	—	—	55	17,7
— <i>Enterococcus cloacae</i>	—	—	18	5,8
— <i>Proteus mirabilis</i>	8	13,3	16	5,1
— <i>Enterobacter aerogenes</i>	—	—	9	2,9
— <i>Citrobacter freundii</i>	—	—	9	2,9
— <i>Acinetobacter</i>	—	—	5	1,6
— НФГВ	—	—	3	1,0
— <i>Moraxella morgani</i>	—	—	5	1,6
Candida, у т.ч.	5	3,9	72	11,1
— Монокультура	—	—	9	1,4
— Мікст-інфекція	5	3,9	63	9,7

Мета дослідження — вивчити етіологічну природу гострого і загострення хронічного пієлонефриту в дітей за результатами бактеріологічного дослідження сечі.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз медичних карт стаціонарного хворого, зокрема, результатів бактеріологічного дослідження сечі пацієнтів віком від 3 до 15 років за період 2009–2011 рр. (n=282) і 2012–2017 рр. (n=2273), які лікувалися в нефрологічному відділенні Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Важливим етапом вивчення клінічної характеристики пієлонефриту було встановлення його етіології. Із загальної сукупності дітей (n=282) у 2009–2011 рр. етіологічну природу пієлонефриту за результатами бактеріологічного дослідження сечі до часу антибактеріальної терапії встановлено майже в половини (129 дітей, або 45,7%). Для аналізу етіологічної природи пієлонефриту за 2012–2017 рр. обстежено 2273 дитини і визначено, що частота позитивних посівів сечі до лікування була в 1,5 раза меншою (648 дітей, або 28,5%), ніж у 2009–2011 рр., грамнегативні (48,0%) і грампозитивні (51,0%) збудники висівалися майже з однаковою частотою при гострому і загостренні хронічного пієлонефриту в дітей (табл. 1). Не виявлено суттєвої відмінності між частотою висіву грамнегативних збудників за два періоди спостереження: 48,0% у 2012–2017 рр. проти 43,0% у 2009–2011 рр. Однак спектр грамнегативних збудників у 2012–2017 рр. став набагато більшим.

Порівняння бактеріального пейзажу при пієлонефриті за два періоди спостереження не було цілком об'єктивним, оскільки у 2009–2011 рр. прицільно обстежена значно менша кількість хворих. Спостерігалася тенденція до зростання в 1,5 раза частоти висіву *Escherichia coli* (32,5% — у 2009–2011 рр., 43,1% — у 2012–2017 рр.), у 3,5 раза — *Klebsiella pneumonia* (від 5,4% до 18,3% відповідно). Майже з однаковою частотою висівалися *Proteus mirabilis* (4,6% і 5,1% відповідно). Слід зазначити, що

тільки за останні шість років збудниками мікробно-запальних захворювань нирок були бактерії сімейства *Pseudomonadaceae* (17,7%: *Pseudomonas aeruginosa* — 13,8%, *Pseudomonas putida* — 1,6%, *Stenotrophomonas maltophilia* — 2,3%), а також *Citrobacter freundii* (2,9%), *Enterobacter aerogenes* (по 2,9%) і в поодиноких випадках — НФГВ (1%), *Moraxella morgani* (1,6%).

Спектр висіяних грампозитивних бактерій у 2012–2017 рр. найчастіше був представлений *Staphylococcus aureus* (40,5%), що у 2,4 раза вище порівняно з 2009–2011 рр. У 1,5 раза рідше (36,3% і 24,0% відповідно) збудником мікробно-запальних захворювань нирок був *Streptococcus faecalis*. Рідше висівалися *Streptococcus pneumonia* (10,7%) і *Streptococcus pyogenes* (12,5%).

Гриби роду *Candida* висівалися рідко (частота висіву грибів роду *Candida* із сечі зростає від 2% у 2009–2011 рр. до 11,1% у 2012–2017 рр.): у 9 (1,4%) дітей — у монокультурі (при загостренні хронічного пієлонефриту); у 63 (9,7%) пацієнтів — при мікст-інфекції (без відмінності в поєднанні із грампозитивними та грамнегативними бактеріями).

Аналіз антибіограми мікроорганізмів за 2012–2017 рр. встановив неоднозначні результати (табл. 2). Серед грамнегативних бактерій найвища чутливість *Escherichia coli* відмічалася до меропенему (91,0%); менша — до ципрофлоксацину (68,0%), у половини пацієнтів — до фосфоміцину (53,0%), азтреонаму (44,0%) та фурадоніну (43,0%); найменша — до гентаміцину (22,0%), цефтазидиму (17,0%), цефоперазону-сульбактаму (13,0%). Аналогічна чутливість *Klebsiella pneumonia* була до таких протимікробних препаратів: найвища — до меропенему (91,0%); з меншою частотою — до ципрофлоксацину (69,0%), амікацину (66,0%) і фосфоміцину (46,0%); найменша — до фурадоніну (28,0%), азтреонаму (25,0%), гентаміцину і цефтазидиму (по 22,0%), цефоперазону-сульбактаму (17,0%).

Спектр чутливості бактерій сімейства *Pseudomonadaceae* виявився доволі обмеженим: із високою частотою — до ципрофлоксацину (84,0%), меропенему (84,0%), гентаміцину (79,0%) та фосфоміцину (70,0%); значно рідше — до цефалоспоринів III покоління: цефоперазону (68,0%), цефтазидиму (63,0%) та цефоперазону-сульбактаму (53,0%).

Enterobacter aerogenes, *Citrobacter freundii* та *Proteus mirabilis* висівалися рідко, однак звертає увагу невеликий спектр чутливості їх до протимікробних препаратів: карбапенемів

Таблиця 2

Чутливість збудників пієлонефритів у дітей до антибіотиків за 2012–2017 рр. (%)

Антибіотик	n=133	n=119	n=35	n=41	n=134	n=57	n=55	n=18	n=16	n=9	n=9	n=5	n=5	n=72
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Сімейство <i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Enterococcus cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Moraxella morganii</i>	<i>Candida</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ампіцилін														
Ампіцилін сульбактам														
Амоксиклав			27,0											
Бензилпеніцилін			27,2											
Оксацилін	97,0		27,2											
Піперацилін														
Піперацилін-тазобактам														
Тикарцилін														
Цефуроксим	76,0													
Цефоперазон							68,0							
Цефоперазон сульбактам							53,0		32,3	33,3	34,2			
Цефотаксим														
Цефтріаксон	80,5								18,5	19,8	20,4			
Цефтріаксон сульбактам					13,0	17,0								
Цефтазидим					17,0	22,0	63,0							
Цефепім														
Азитроміцин	78,0													
Еритроміцин														
Гентаміцин					22,0	22,0	79,0		36,6	33,3	30,1			
Лінкоміцин	89,0		27,2											
Амікацин						66,0								
Кларитроміцин														
Доксициклін		66,0												
Фосфоміцин					53,0	46,0	70,0		40,5	44,0	46,2			
Фурадонін					43,0	28,0			26,2	28,0	31,0			
Кліндаміцин														
Рифампіцин														
Лінезолід														
Азтреонам					44,0	25,0								
Меропенем	44,0	40,0	55,0		91,0	91,0	84,0		54,0	86,5	79,2			
Ертапенем			27,2						55,0	88,9	77,0			
Іміпенем									58,2	84,5	81,3			
Ванкоміцин		60,0												
Тейкопланін		76,0	54,5											
Ципрофлоксацин	87,0		18,0		68,0	69,0	84,0							
Норфлоксацин														
Моксифлоксацин														
Левовлоксацин														
Ністатин														91,0
Амфотерицин														74,0
Ко-тримоксазол														65,0
Кетоконазол														22,0
Флюконазол														17,0
Ітраконазол														26,0

(меропенему, тіенаму, ертапенему — 88,9%, 77,0% і 55,0%); рідше — до фосфоміцину (44,0%), гентаміцину (33,3%), фурадоніну (28,0%). Із цефалоспоринов III покоління зазначені мікроорганізми виявляли найменшу чутливість до цефтріаксону (19,8%) і цефоперазону-сульбактаму (33,3%).

Грампозитивні збудники мікробно-запальних захворювань нирок висівалися в половині (51,0%) пацієнтів. Найчастіше висівалися *Staphylococcus aureus* (40,5%), рідше — *Streptococcus faecalis* (36,3%), *Streptococcus pyogenes* (12,5%), *Streptococcus pneumoniae* (10,7%). Відмічалася висока чутливість *Staphylococcus aureus* до оксациліну (97,0%), менша — до азитроміцину (78,0%), лінкоміцину (89,0%), цефуроксиму (76,0%), цефтріаксону (80,5%) та ципрофлоксацину (87,0%). Майже половина штамів була чутливою до меропенему (44,0%). Для *Streptococcus faecalis* характерним є незначний відсоток чутливості до антибіотиків, передусім препаратів резерву: тейкопламіну (76,0%), ванкоміцину (60,0%), меропенему (40,0%) і доксацикліну (66,0%). Збудник не чутливий до цефалоспоринов, пеніцилінів.

Незначний відсоток чутливості відмічався у *Streptococcus pneumoniae*: у половині — до тейкопламіну (54,5%) і меропенему (55,0%); низький — до бензилпеніциліну (27,2%), оксацилі-

ну (27,2%), амоксиклаву (27,0%), лінкоміцину (27,2%), ертапенему (27,2%) та ципрофлоксацину (18,0%).

Гриби роду *Candida* мали найвищий відсоток чутливості до ністатину (91,0%), амфотерицину (74,0%), менший — до клотримоксазолу (65,0%), низький — до флюконазолу (17,0%), ітраконазолу (26,0%) та кетоконазолу (22,0%).

Висновки

Грамнегативні і грампозитивні збудники в сечі висівалися майже з однаковою частотою при гострому і загостренні хронічного пієлонефриту в дітей за два періоди спостереження.

Серед грамнегативних збудників в етіології пієлонефриту в дітей зростає роль *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та бактерій сімейства *Pseudomonadaceae*.

Серед грампозитивних бактерій зростає частота висіву *Staphylococcus aureus* у розвитку пієлонефриту.

Частота висіву грибів роду *Candida* із сечі дітей зростає від 2,0% у 2009–2011 рр. до 11,1% випадків у 2012–2017 рр.

Відмічалася відносно висока резистентність збудників до антибіотиків, зокрема, препаратів резерву.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Вакулєнко ЛІ. (2018). Етіологічні фактори розвитку пієлонефриту у дівчаток. Український журнал нефрології та діалізу. 1: 38–43.
- Бондарєв ОВ, Мінухін ВВ, Кузьменко АМ. (2016). Чутливість до антибіотиків основних аерофільних збудників сечостатевої інфекції у жінок. Теоретична і експериментальна медицина. 1: 5–9.
- Добрик ОО, Секунда МО, Деркач ІМ та ін. (2017). Сучасні підходи до лікування інфекції сечових шляхів у дітей з урахуванням утворення бактеріальних плівок. Здоров'є ребенка. 12; 4: 61–70.
- Дуда АК. (2017). Антибіотикорезистентність і пути ее преодоления. Мистецтво лікування. 3: 34–38.
- Дуда АК. (2017). Антибіотикорезистентність і пути ее преодоления. Мистецтво лікування. 6–7: 33–37.
- Іванов ДД. (2011). Інфекції сечової системи у дітей. Дитячий лікар. 2: 12–15.
- Колєсник МО, Степанова НМ, Кругліков ВТ, Руденко АВ. (2016). Етіологічний спектр на десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників неускладненої інфекції сечової системи (2005–2015 роки). Український журнал нефрології та діалізу. 1: 32–40.
- Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 р. (2015). За ред. Колєсника М.О. Київ: 202.
- Самбург ЯЮ, Власенко ОМ, Магдаліц ТІ, Бутікова ОО. (2016). Клінічна ефективність застосування піпераціліну (тазобактаму) в лікуванні інфекційно-запальних уражень сечовивідної системи у дорослих. Медицина неотложных состояний. 8: 78–82.
- Цимбаліста ОЛ. (2017). Проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Современная педиатрия. 2: 52–56.
- Цимбаліста ОЛ, Мельничук ЛВ. (2012). Пієлонефрит у дітей: етіологічна діагностика, клінічна характеристика. Архів клінічної медицини. 2 (18): 85–88.
- Чуркіна ЛН, Венеротте М, Перунова НБ і др. (2017). Действие антибиотика ботумина на образование биопленок у стафилококков. Доповіді Національної академії наук України. 19: 91–100.
- Czaplewski L, Bax R, Clokie M et al. (2016). Alternatives to antibiotics — a pipeline portfolio review. Lancet Infect Dis. 16 (2): 239–251.
- Gutierrez A, Zaureti Z, Crussand S et al. (2013). B-lactam antibiotics promote bacterial mutagenesis via an RpoS-mediated reduction in replication fidelity. Nat. Commun. 4: 1610–1623.
- Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE et al. (2015). Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology: 112.
- Reterson EJ, Zanzen WP, Kireev D, Singleton SF. (2012). Highthroughput screening for RecA inhibitor using a transcriber adenosine 5I -0-diphosphate assay. Assay Drug. Dev. Technol. 10: 260–268.

17. Robinson Z, Finlay JC, Zang ME, Bortolussi R. (2014). Urinary tract infection in infants and children: Diagnosis and management. Canadian Paediatric Society and Community Pediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. *Raediatr. Child Health.* 19: 315–319.
18. Singh N, Ganadhi S, Mc Arthur E et al. (2015). Kidney function and the use nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women. *MAJ.* 187 (9): 648–656.
19. Wikero S. (2014). Prevalence of uropathogens, and wropathogenes, and molecular characterization of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates in Brong-Anafo regional hospital-Sunyani. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 4: 203–242.
20. Zai B, Zheng B, Zi Y et al. (2014). In vitro susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomycin trometamol and other antibiotics. a 9-year surveillance study (2004–2012). *BMC. Infect Dis.* 14:66.
21. Zhang Q, Zambert G, Ziae D. et al. (2011). Acceleration of emergence of bacterial antibiotic resistance in connected microenvironments. *Science.* 333: 1764–1767.

Сведения об авторах:

Цимбалиста Ольга Леонтьевна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет».

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Мельничук Людмила Васильевна — соискатель каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет».

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Статья поступила в редакцию 24.12.2017 г.

Шановні колеги!



Запрошуємо Вас взяти участь в роботі ХХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковських читань), яка внесена за № 189 до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2018 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 19–21 вересня 2018 року на базі Харківського національного медичного університету. Участь у форумі безкоштовна, попередня реєстрація буде проводитись безпосередньо перед початком конференції.

Під час читань 19–20 вересня 2018 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики; актуальні питання імунпрофілактики, стримування антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

21.09.2018 відбудеться навчально-методична нарада з актуальних питань викладання педіатрії у закладах вищої освіти та закладах післядипломної освіти.

До участі запрошуються лікарі-педіатри, лікарі інших педіатричних спеціальностей, лікарі зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина», організатори охорони здоров'я, співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до наказу МОЗ України від 07.07.2009 № 484, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 27.07.2009 № 693/16709, учасники конференції отримають сертифікат

МОЗ України, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

Іногородніх учасників конференції просимо заздалегідь потурбуватися про місце проживання у м. Харкові та квитки на проїзд.

Докладніше про науково-практичну конференцію, її програму, місце проведення на сайті:

<http://conference-sidelnikov.org.ua>

<http://scientificfederation.com/pediatrics-neonatology-2018/index.php>

УДК 616.248:612.017.1-053

В.М. Дудник, О.В. Куцак

Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):79-82; doi 10.15574/PP.2018.74.79

Мета — визначити вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.

Пацієнти та методи. Вміст інтерлейкінів-4 та 6 визначено в 70 дітей, хворих на бронхіальну астму, шкільного віку, яких лікували в пульмонологічному відділенні ВОДКЛ у 2016–2017 рр. У 23 хворих був інтермітуючий перебіг, у 47 — персистуючий перебіг бронхіальної астми. Контрольована бронхіальна астма становила 19,14%, частково контрольована — 31,91%, неконтрольована — 48,95%. Контрольовану групу склали 25 практично здорових дітей відповідного віку. Визначення рівня інтерлейкінів-4 та 6 проведено за допомогою імуноферментного методу (ELISA) за набором «Інтерлейкін-4-ИФА-БЕСТ» та «Інтерлейкін-6-ИФА-БЕСТ», відповідно до інструкції фірми-виробника.

Результати. У дітей, хворих на бронхіальну астму, відмічався високий рівень інтерлейкінів у сироватці крові, а саме, прозапальний інтерлейкін-6 був підвищеним майже в 2 рази, а протизапальний інтерлейкін-4 — в 1,81 рази порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$). У хворих на персистуючу бронхіальну астму спостерігалось підвищення вмісту інтерлейкінів-6 та 4, що було на 15,7% та 17,3% відповідно вище порівняно з показниками наведених цитокинів у дітей, хворих на інтермітуючу бронхіальну астму.

Висновки. Встановлено, що вміст інтерлейкінів-4 та 6 у дітей, хворих на бронхіальну астму, безпосередньо залежав від тяжкості та контролю захворювання. Так, при неконтрольованому перебігу бронхіальної астми їх значення були на 76,02% та 76,73% відповідно вищими, ніж у дітей із контрольованим перебігом, що підкреслює необхідність досягнення постійного контролю захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, інтерлейкіни-4 та 6, діти.

Contents of interleukins-4 and 6 in the serum of blood of children with bronchial asthma, dependence on the severity and level of the control of the diseases

V.M. Dudnyk, O.V. Kutsak

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Purpose — to determine the content of interleukins-4 and 6 in serum in children with asthma, depending on the severity and level of disease control.

Patients and methods. Determination of the content of interleukins-4 and 6 was carried out in 70 children with asthma of schoolage who were treated in the pullet-monologue department of Vinnitsa children's hospital from 2016 to 2017. In 23 patients there was an intermittent course, in 47 — the persistent course of asthma. Controlled asthma is 19.14%, partly-controlled — 31.91%, uncontrolled — 48.95%. The control group was 25 healthy children of the corresponding age. Determination of the level of interleukins-4, 6 was performed using the ELISA for the Interleukin-4-IFA-BEST and Interleukin-6-IFA-BEST(RF)kit, according to the manufacturer's instructions.

Results. In children with asthma, there was a high level of interleukins in serum, namely, the pro-inflammatory interleukins-6 was increased almost 2 times, and the level of anti-inflammatory interleukins-4 was 1.81 times in compares on with almos the althy children ($p < 0.001$). In patients with persistent bronchial asthma, anincrease in the content of interleukins-6 and interleukins-4 was observed, which was by 15.7% and 17.3%, respectively, as compared with those of the given cytokines in children with intermittent bronchial asthma.

Conclusions. The conducted study found that the content of interleukins-4 and 6 in children suffering from bronchial asthma, directly depended on the severity and control of the disease. Thus, with anuncontrolled course of bronchial asthma, their values were 76.02% and 76.73%, respectively, higher than in children with controlled course, which emphasizes the need for continuous monitoring of the disease.

Key words: bronchial asthma, interleukins-4 and 6, children.

Содержание интерлейкинов-4 и 6 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания

В.М. Дудник, О.В. Куцак

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

Цель — определить содержание интерлейкинов-4 и 6 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания.

Пациенты и методы. Определение содержания интерлейкинов-4 и 6 проведено в 70 детей, больных бронхиальной астмой, школьного возраста, которых лечили в пульмонологическом отделении ВОДКБ в 2016–2017 гг. У 23 больных было интермиттирующее течение, в 47 — персистирующее течение бронхиальной астмы. Контролируемая бронхиальная астма составила 19,14%, частично контролируемая — 31,91%, неконтролируемая — 48,95%. Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей соответствующего возраста. Определение уровня интерлейкинов-4 и 6 проведено с помощью иммуноферментного метода (ELISA) с набором «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», (РФ), согласно инструкции фирмы-производителя.

Результаты. У детей, больных бронхиальной астмой, отмечался высокий уровень интерлейкинов в сыворотке крови, а именно, провоспалительный интерлейкин-6 был повышен почти в 2 раза, а противовоспалительный интерлейкин-4 — в 1,81 раза по сравнению с практически здоровыми детьми ($p < 0,001$). У больных персистирующей бронхиальной астмой наблюдалось повышение содержания интерлейкинов-6 и 4, что было на 15,7% и 17,3% соответственно выше по сравнению с показателями приведенных цитокинов у детей, больных интермиттирующей бронхиальной астмой.

Выводы. Установлено, что содержание интерлейкинов-4 и 6 у детей, больных бронхиальной астмой, напрямую зависело от тяжести и контроля заболевания. Так, при неконтролируемом течении бронхиальной астмы их значения были на 76,02% и 76,73% соответственно выше, чем у детей с контролируемым течением, что подчеркивает необходимость достижения постоянного контроля заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, интерлейкины-4 и 6, дети.

Вступ

Витоки бронхіальної астми (БА) та інших хронічних респіраторних захворювань, безсумнівно, беруть початок у дитячому віці [2]. Поряд із гострою патологією дихальних шляхів значну частку в структурі захворювань органів дихання становлять рецидивні та хронічні хвороби, серед яких найбільш поширеною залишається БА [1]. За даними епідеміологічних досліджень, рівень поширеності БА у світі коливається в межах від 1% до 18%, а серед дітей — від 5% до 10%. В Україні, за даними уніфікованих досліджень (ISAAC), поширеність БА в дітей коливається від 5 до 22%. Питома вага БА від усієї патології органів дихання становить 0,6–2% [3]. Дитяча астма може виникати в будь-який період, проте дебют захворювання частіше спостерігається до 5-річного віку та становить 50–80%. У шкільному та підлітковому віці дане захворювання дебютує рідше, проте найвищий рівень захворюваності на БА реєструється у віковій групі 7–14 років, а поширеності — у віковій групі 15–17 років [8].

Бронхіальна астма — хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, зумовлене активністю значної кількості медіаторів запалення [5]. Враховуючи те, що інтерлейкіни є локальними медіаторами, дослідження їх концентрації у фізіологічних середовищах більш достовірно відображає характер запального процесу [6].

Слід зауважити, що в основі розвитку запалення та його хронічного перебігу при різних захворюваннях лежить дисбаланс між прозапальними й протизапальними цитокінами, а порушення цитокинової регуляції може бути характерною ознакою як певного захворювання, так і його фенотипічного прояву, не становить винятку і БА в дітей [4].

Мета дослідження — визначити вміст інтерлейнів-4 (ІЛ-4) та 6 (ІЛ-6) у сироватці крові дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 70 дітей шкільного віку, хворих на атопічну БА, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні в період 2016–2017 рр. Контрольну групу становили 25 практично здорових дітей відповідного віку.

У дітей, хворих на БА, діагноз встановлено згідно із затвердженим протоколом МОЗ України від 08.10.2013 № 868 та дотриманням Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (The Global Initiative for Asthma GINA 2016, 2017) [7, 9]. Усі дослідження проведено в Науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Визначення рівнів ІЛ-6 та ІЛ-4 у сироватці крові хворих та практично здорових дітей проведено за допомогою імуноферментного методу (ELISA) за набором «Інтерлейкін-4-ИФА-БЕСТ» та «Інтерлейкін-6-ИФА-БЕСТ» (РФ), відповідно до інструкції фірми-виробника.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою програми IBMSPSS Statistics, версія 20 (2013 р.) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінено правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначено за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, а в інших випадках — за допо-

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей залежно від тяжкості захворювання

Показник	Ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми			Практично здорові діти (n=25)
	загальна група (n=70)	інтермітуюча (n=23)	персистуюча (n=47)	
	M±m	M±m	M±m	
Інтерлейкін-4, пг/мл	4,76±0,15*	4,27±0,24*	5,01±0,18*	2,62±0,15
Інтерлейкін-6, пг/мл	5,74±0,21*	5,59±0,32*	5,81±0,27*	3,04±0,18

Примітка: * — p<0,001 — статистично значуща різниця відносно показників практично здорових дітей.

Таблиця 2

Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей залежно від рівня контролю

Показник	Рівень контролю бронхіальної астми			Практично здорові діти (n=25) M±m
	контрольована (n=9)	частково контрольована (n=15)	неконтрольована (n=23)	
	M±m	M±m	M±m	
Інтерлейкін-4, пг/мл	5,48±0,33*	5,33±0,38*	4,42±0,26*	2,62±0,15
Інтерлейкін-6, пг/мл	6,09±0,88*	5,54±0,41*	4,94±0,37*	3,04±0,18

Примітка: * – $p < 0,001$ – статистично значуща різниця відносно показників практично здорових дітей.

Таблиця 3

Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей залежно від віку

Показник	Хворі на бронхіальну астму (n=70)		Практично здорові діти (n=25)	
	6–13 років (n=47)	14–18 років (n=23)	6–13 років (n=16)	14–18 років (n=9)
	M±m	M±m	M±m	M±m
Інтерлейкін-4, пг/мл	4,62±0,19*	5,08±0,33*	2,27±0,16	3,34±0,19
Інтерлейкін-6, пг/мл	5,52±0,27*	6,25±0,40*	2,78±0,22	3,61±0,29

Примітка: * – $p < 0,001$ – статистично значуща різниця відносно показників вікових груп практично здорових дітей.

могою U-критерію Манна–Уїтні. Усі результати вважали достовірними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У загальній групі дітей, хворих на БА, відмічався високий рівень інтерлейкінів у сироватці крові, так ІЛ-6 був підвищеним у 1,89 раза ($5,74 \pm 0,21$ пг/мл), а ІЛ-4 – у 1,81 раза ($4,76 \pm 0,15$ пг/мл) порівняно з показниками практично здорових дітей ($p < 0,001$), (табл. 1).

При порівнянні показників рівня інтерлейкінів залежно від тяжкості перебігу захворювання виявлено, що вміст зазначених цитокінів у сироватці крові дітей у гострий період був високим порівняно з практично здоровими дітьми, як при інтермітуючій, так і при персистоючій БА, причому висока продукція інтерлейкінів визначалася в дітей із персистоючим перебігом захворювання ($p < 0,001$). Так, рівень ІЛ-4 у сироватці крові при персистоючому перебігу БА був збільшеним в 1,91 раза, тоді як при інтермітуючому перебігу він також був збільшеним у 1,62 раза порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей.

Вміст ІЛ-6 при персистоючому перебігу збільшувався у 1,84 раза, а при інтермітуючому – в 1,64 раза ($p < 0,001$). Відповідно, посилена продукція інтерлейкінів при персистоючому перебігу захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при БА в дітей. Отримані результати дають підстави розглядати рівні ІЛ-4 та ІЛ-6 у сироватці крові як маркери активності запального процесу й тяжкості перебігу патології.

Показники вмісту в сироватці крові відповідно до рівнів контролю БА становили: ІЛ-4 при контрольованому перебігу – $5,48 \pm 0,33$ пг/мл, при частково контрольованому – $5,33 \pm 0,38$ пг/мл, неконтрольованому – $4,42 \pm 0,26$ пг/мл та були статистично значуще вищими в 1,69 раза порівняно з практично здоровими дітьми – $2,62 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,001$), (табл. 2).

Натомість, вміст ІЛ-6 при контрольованому перебігу захворювання був у межах $6,09 \pm 0,88$ пг/мл ($p < 0,05$) та був вищим в 1,1 раза порівняно при частково контрольованому – відповідно $5,54 \pm 0,41$ пг/мл ($p < 0,001$), при неконтрольованому становив $4,94 \pm 0,37$ пг/мл ($p < 0,01$) та мав нижчу статистично значущу різницю відносно показників практично здорових дітей ($3,04 \pm 0,18$ пг/мл).

Під час аналізу вмісту ІЛ-4 у практично здорових дітей залежно від віку (табл. 3) нами встановлено статистично значущу різницю переважання зазначеного ІЛ-4 у дітей вікової групи 14–18 років ($3,34 \pm 0,19$ пг/мл) відносно показників дітей віком 6–13 років ($2,27 \pm 0,16$ пг/мл; $p < 0,001$). Натомість, рівні запального ІЛ-6 не мали вікових статистичних відмінностей ($p > 0,05$).

Разом з тим, порівняльний аналіз вмісту ІЛ-4 у хворих дітей вікової групи 6–13 років з аналогічними показниками практично здорових дітей показав, що рівень зазначеного інтерлейкіну у хворих був вищим у 2,03 раза ($p < 0,001$), а у віковій групі 14–18 років – у 1,5 раза ($p < 0,001$). Максимальне значення

вмісту прозапального ІЛ-6 у хворих на БА у віковій групі 6–13 років було в 1,99 раза вищим порівняно з дітьми групи контролю цієї ж вікової групи ($p < 0,001$); у віці 14–18 років — в 1,73 раза статистично значуще відрізнялося від рівнів зазначеного інтерлейкіну у практично здорових дітей ($p < 0,001$).

Висновки

У дітей, хворих на БА, відмічався високий рівень інтерлейкінів у сироватці крові: прозапальний ІЛ-6 був підвищеним у 1,89 раза ($5,74 \pm 0,21$ пг/мл), а рівень ІЛ-4 — у 1,81 раза ($4,76 \pm 0,15$ пг/мл) порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

У хворих на персистуючу БА спостерігалось підвищення ІЛ-6 в 1,84 раза ($5,81 \pm 0,27$ пг/мл) та ІЛ-4 у 1,91 раза ($5,01 \pm 0,18$ пг/мл) порівняно з аналогічними показниками здорових дітей ($p < 0,001$); тоді як у дітей з інтермітуючою БА характерно статистично значуще збільшення прозапального ІЛ-6 порівняно з показниками практично здорових дітей ($5,59 \pm 0,32$ пг/мл; $3,04 \pm 0,18$ пг/мл; $p < 0,001$) та

ІЛ-4 ($4,27 \pm 0,24$ пг/мл; $2,62 \pm 0,15$ пг/мл; $p < 0,001$).

У хворих вікової групи 6–13 років вміст ІЛ-4 перевищував рівні цитокіну у 2,03 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками практично здорових дітей, а у віковій групі 14–18 років — в 1,5 раза ($p < 0,001$). Вміст ІЛ-6 у хворих на БА віком 6–13 років був в 1,99 раза вищим порівняно з дітьми групи контролю цієї ж вікової групи ($p < 0,001$); у віці 14–18 років — в 1,73 раза статистично значуще відрізнявся від рівнів зазначеного цитокіну практично здорових дітей ($p < 0,001$).

Отримані результати дають підстави розглядати рівні ІЛ-4 та ІЛ-6 у сироватці крові як маркери активності запального процесу, тяжкості перебігу й рівня контролю захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні клініко-патогенетичного перебігу БА в дітей, додаткових критеріїв прогнозу захворювання та ефективності лікування в різних вікових періодах дитинства.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкин ЮГ. (2016). Организация педиатрической помощи населению. Педиатрия. Восточная Европа. 4; 3: 351–363.
2. Антипкин ЮГ, Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2014). Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні. Астма і алергія: 60–65.
3. Антипкин ЮГ, Чумаченко НГ, Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. Перинатологія та педіатрія. 1 (65): 95–100.
4. Горбась ВА, Сміян ОІ. (2015). Роль прозапального (ІЛ-8) та протизапального (ІЛ-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. Здоров'я ребенка. Клінічна Педіатрія. 5 (20): 74–77.
5. Охотникова ОМ. (2011). Этот многоликий и коварный бронхообструктивный синдром. Здоров'я України. 3: 13–22.
6. Сенаторова ГС, Лупальцова ОС. (2013). Особливості цитокинового спектру (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) в індукованому мокротинні у дітей із бронхітами. Клінічна та експериментальна патологія. 12; 1 (43): 144–147.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. «Бронхіальна астма у дітей». Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868: 54.
8. Фомина ДС, Горячкина ЛА. (2013). Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы — взгляд клинициста. Фарматека. Аллергология. Дерматология. 1–13: 30–34.
9. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. (2017). Access mode: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017pdf. — Title from screen.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Куцак Олеся Владимировна — аспирант каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 19.01.2018 г.

УДК 616-018.2-007.17-053.2:616.988.7:615.356

О.А. Ошлянська¹, В.М. Вовк²

Вплив вітаміну D₃ на частоту гострих респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

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

²ТОВ «ДМЦ «Добробут», м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):83-88; doi 10.15574/PP.2018.74.83

Мета — вивчити вплив вітаміну D₃ та специфічної імунпрофілактики від пневмококу на частоту гострих респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Пацієнти та методи. Ретроспективно проаналізовано дані анамнезу та загальну захворюваність дітей на гострі респіраторні захворювання за 138 амбулаторними картками дітей віком від 1 до 10 років, які спостерігаються в ТОВ «ДМЦ «Добробут», з них 79 дітей мали ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини та 59 дітей без клінічних проявів дисплазії.

Результати. Діти з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини вдвічі частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання та схильні до довготривалого перебігу, частіше мають ускладнення у вигляді отитів, бронхітів, аденоїдитів. За результатами аналізу, в дітей з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини відмічається достовірна різниця зареєстрованих гострих респіраторних захворювань з ускладненнями і тривалим перебігом до та після вакцинації проти пневмококу. Курс застосування вітаміну D₃ у дозі 2000 МО протягом 1–3 місяців знижує частоту захворюваності на гострі респіраторні захворювання, як у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, так і в дітей без клінічних проявів дисплазії.

Висновки. Показано, що діти з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини значно частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання. Проведення вакцинопрофілактики протипневмококковими вакцинами на тлі застосування вітаміну D₃ ефективно зменшує частоту бактеріальних ускладнень на тлі гострих респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та без клінічних проявів дисплазії.

Ключові слова: діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, гострі респіраторні захворювання, інтерлейкіни, вітамін D₃.

Influence of vitamin D₃ on the frequency of acute respiratory diseases by children with undifferentiated connective tissue dysplasia

O.M. Oshlyanska¹, V.M. Vovk²

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

²LLC «Children's Medical Center «Dobrobut», Kyiv, Ukraine

Purpose — to study the effects of vitamin D₃ and specific immune prophylaxis of pneumococcus on the frequency of acute respiratory diseases by children with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Patients and methods. Retrospectively analyzed data of anamnesis and general morbidity of children for acute respiratory diseases by children with and without clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia according to the data of 138 patient cards of children from 1 to 10 years, which are observed at LLC «DMC«Dobrobut», among them 79 children had clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia and 59 children without clinical manifestations of dysplasia.

Results. Children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia are likely to suffer twice as common from acute respiratory diseases, are tend to long-term course of illness, often have complications in the form of otitis media, bronchitis, adenoiditis. The results of the analysis show, that by children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia was observed a significant difference between registered acute respiratory diseases with complications and prolonged course before vaccination and after vaccination against pneumococcus. The course of taking vitamin D₃ in the dose of 2000 IU for 1–3 months reduces the incidence of acute respiratory diseases by both categories of children with and without clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Conclusions. Our research showed, that children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia are more likely to suffer from acute respiratory diseases. Conducting vaccine prophylaxis against pneumococcal vaccines on the background of taking vitamin D₃ is effective in reducing the frequency of bacterial complications on the background of acute respiratory diseases by children with undifferentiated connective tissue dysplasia and without clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Key words: children, undifferentiated connective tissue dysplasia, acute respiratory diseases, interleukins, vitamin D₃.

Влияние витамина D₃ на частоту острых респираторных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская¹, В.Н. Вовк².

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²ТОВ «ДМЦ «Добробут», г. Киев

Цель — изучить влияние витамина D₃ и специфической иммунопрофилактики от пневмококка на частоту острых респираторных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Пациенты и методы. Ретроспективно проанализированы данные анамнеза и общая заболеваемость острыми респираторными заболеваниями по 138 амбулаторным карточкам детей в возрасте от 1 до 10 лет, которые наблюдаются в ТОВ «ДМЦ «Добробут», из них 79 детей имели признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани и 59 детей без клинических проявлений дисплазии.

Результаты. Дети с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани вдвое чаще болеют острыми респираторными заболеваниями и склонны к длительному их течению, чаще имеют осложнения в виде отитов, бронхитов, аденоидитов. По результатам анализа, у детей с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани отмечается достоверная разница зарегистрированных острых респираторных заболеваний с осложнениями и длительным течением до и после вакцинации против пневмококка. Курс приема витамина D₃ в дозе 2000 МО на протяжении 1–3 месяцев снижает частоту заболеваемости острыми респираторными заболеваниями у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Выводы. Показано, что дети с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани значительно чаще болеют острыми респираторными заболеваниями. Проведение вакцинопрофилактики против пневмококковыми вакцинами на фоне приема витамина D₃ эффективно уменьшает частоту бактериальных осложнений на фоне острых респираторных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без клинических проявлений дисплазии.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, острые респираторные заболевания, интерлейкины, витамин D₃.

Вступ

У дитячому віці часті гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) становлять велику медико-соціальну проблему, що обумовлено значною їх поширеністю. Майже 90% дітей щорічно переносять ГРЗ. Проблемою є не тільки висока частота захворювань респіраторного тракту, але й значний ризик ускладнень і висока питома вага в структурі смертності дітей віком до 3 років [4, 10].

Особливу групу ризику становлять діти з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ), яка є донозологічним фоновим станом мультифакторної природи з прогресивним перебігом.

На думку багатьох дослідників, структурні аномалії внутрішніх органів при НДСТ порушують їх моторику та змінюють функціональні можливості, що разом з особливостями кровопостачання призводить до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів в організмі [5, 8, 9, 12]. Тому НДСТ є частою причиною формування хронічної соматичної патології. Проте на її розвиток значно впливають рецидивні інфекції. Порушення дренажної функції бронхів і строми альвеол на тлі морфологічних змін бронхолегеневого дерева при НДСТ зумовлюють розвиток ускладнень під час перебігу ГРЗ у дітей з НДСТ [11]. Ще одним фактором, який приводить до хронізації запальних процесів у дітей з НДСТ, є синдром імунологічної недостатності [2, 3].

У медичній літературі постійно обговорюється питання імуних порушень у формуванні багатьох захворювань при вродженій патології сполучної тканини [5, 22]. Попередні дослідники виявили певні комплексні зміни з боку імуної системи і в пацієнтів із вродженою патологією сполучної тканини. Так, на думку В.М. Яковлевої, А.В. Глотова, З.В. Нестеренко, саме вони призводять до розвитку хронічних запальних захворювань носоглотки, легень,

шкіри при НДСТ. За даними Л.М. Аббакумової, спостерігається вірогідне зменшення вмісту клітин із певними кластерами диференціювання (CD) на їх поверхні — CD3+CD4+ клітин при зростанні кількості CD3+CD8+ лімфоцитів (за методом розеткоутворення), підвищення фагоцитарної та цитотоксичної активності нейтрофілів, збільшення концентрації імуноглобулінів (Ig) А та Е у крові дітей з НДСТ. Вітчизняні науковці, навпаки, відзначають певну недостатність фагоцитозу та місцевого імунітету в дітей з НДСТ, що, на нашу думку, може бути обумовлене різним періодом проведення дослідження в пацієнтів з інфекційним синдромом на тлі імуних порушень при НДСТ і потребує подальшого вивчення.

Підходи до методів профілактики та реабілітації дітей з частими ГРЗ досить різноманітні. Серед загальнооздоровчих заходів центральне місце посідає специфічна вакцинація (гемофільна інфекція, пневмококкова інфекція). Імунореабілітаційні заходи включають застосування імуномодуляторів, мікроелементів, вітамінів. Особливу увагу привертають препарати, здатні чинити м'яку модулюючу дію на імуїну систему. Серед них — вітамін D₃ (холькальциферол).

Багато наукових досліджень вказують на імуномодулюючу дію вітаміну D₃ [6, 14]. Так, вітамін D₃ є не тільки регулятором мінерального обміну речовин, але й, завдяки здатності індукувати утворення в макрофагах, нейтрофілах, епітеліальних клітинах дефензимів і каталіцидину, сприяє загибелі в їх автофагосомах мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів) [1]. Метаболіт вітаміну D₃ 1,25-дигідроксивітамін D₃ (1,25(OH)₂D₃, або кальцитріол), експресуючись на активованих Т- і В-лімфоцитах, макрофагах, забезпечує диференціювання до зрілих форм моноцитів і прелімфоцитів, здатних продукувати інтерлейкіни, фактори росту та інші кальцій-залеж-

ні медіатори імунотенезу. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ пригнічує експресію рецепторів до трансферину на макрофагах та синтез CD23-позитивних клітин, активує або пригнічує проліферацію Т-хелперів. Інтерферон також спроможний дозозалежно підсилювати продукування $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ альвеолярними макрофагами, причому вони разом потенціюють експресію активізуючого протеїнного транскрипційного фактора 1 (AP-1), що оптимізує антигенпрезентуючу функцію [18, 19]. За попередніми дослідженнями, фізіологічна концентрація вітаміну D₃ не впливає на синтез імунoglobulinів (Ig) IgA, IgG, IgM та інтерлейкінів (IL) IL-1, IL-2. І навпаки, підвищена концентрація вітаміну D₃ пригнічує гуморальний і клітинний імунітет [1, 17].

На міжнародному форумі «Дефіцит вітаміна D – проблема національного і глобального масштабу», який відбувся в Києві 1 грудня 2016 р., обговорювалися ризики, пов'язані з дефіцитом вітаміну D, та нові підходи в його профілактиці й корекції в різних категоріях населення. Ряд закордонних та вітчизняних досліджень показує, що дефіцит вітаміну D може призводити до різноманітних імунodefіцитних станів [7]. Рандомізовані наукові дослідження доводять позитивний вплив вітаміну D₃ на частоту ГРЗ і розвиток ускладнень при них. Так, дослідження в Японії показує, що додаткове введення препаратів вітаміну D₃ у дозі 1200 МО/добу у школярів зменшує на 42% частоту захворюваності на грип А [22]. Наукове дослідження в Кабулі доводить, що застосування ударної дози вітаміну D₃ (100 000 МО) зменшує на 22% частоту пневмонії на тлі антибіотикотерапії та її рецидивів [21]. Подвійне плацебо контрольоване дослідження в Монголії засвідчує зменшення частоти ГРЗ у дітей на тлі додаткового застосування вітаміну D₃ протягом трьох зимових місяців [16]. Аналіз даних III Національного дослідження здоров'я і харчування населення в США, Європейської і Північноамериканської спільноти з дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології вказує на зворотний зв'язок між рівнем захворюваності на ГРЗ і рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ [15, 17]. Дослідження в Туреччині доводить збільшення ризику розвитку ГРЗ у новонароджених та дітей із субклінічною формою дефіциту вітаміну D₃ [20].

Проте вплив вітаміну D₃ на формування специфічної протиінфекційної відповіді ще не вивчений.

Мета дослідження — вивчити вплив вітаміну D₃ у дітей із НДСТ та специфічної імунотрофілактики пневмококових інфекцій на частоту ГРЗ.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно проаналізовано дані анамнезу та загальну захворюваність на ГРЗ за 138 амбулаторними картками дітей віком від 1 до 10 років, які спостерігаються в ТОВ ДМ «Добробут», з них 79 дітей мали клінічні ознаки НДСТ, а 59 дітей не мали. НДСТ встановлено за критеріями Т. Мілковської—Дімітрової і А. Карашевим, доповненими Т.І. Кадуріною. Для підвищення вірогідності враховано медичний висновок вузьких профільних спеціалістів і результати інструментальних методів обстеження (ультразвукового дослідження серця тощо). У дослідження включено дітей, які мали не менше трьох ознак НДСТ у різних системах організму дитини (не менше 2–3 систем), що носили поліорганный характер.

Частина обстежених дітей отримали щеплення проти пневмококу. До групи включено лише тих дітей, які пройшли повний курс вакцинації кон'югованими вакцинами («Превенар-13», виробник Ваєт Фармасаєутикалс для «Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн», Великобританія/Ірландія/США та «Синфлорікс», виробник ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалс С.А., Бельгія). Серед вакцинованих дітей було 29 дітей з НДСТ та 29 дітей без НДСТ. Частина дітей, які отримали вакцинацію, протягом 2 місяців після вакцинації призначено препарат вітаміну D₃ у дозі 2000 МО щоденно.

За допомогою імунотенезного аналізу змішаної слини визначено окремі показники місцевого гуморального імунітету (IL-4, IL-10, IgA, IgG) до- та через 3 міс. після завершення курсу вакцинації, отримані показники місцевої імунної відповіді зіставлено із загальною захворюваністю на ГРЗ (за кількістю звернень із приводу ГРЗ протягом року після вакцинації). Зазначені імунотенезні показники обрано за їх вагомністю [13].

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених у клініці «Добробут» 138 дітей у 79 пацієнтів виявлено ознаки

Таблиця 1

Окремі показники місцевого імунітету в дітей (M±m)

Показник	Група дітей					
	з НДСТ (n=26)				без НДСТ (n=27)	
	не отримували вітамін D ₃ (n=11)		отримували вітамін D ₃ (n=15)			
	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації
ІЛ-4 у слині, пг/мл	0,43±0,04**	0,52±0,06*	0,45±0,04**	0,68±0,03*#	0,58±0,08	0,60±0,12
ІЛ-10 у слині, пг/мл	7,21±2,25	7,29±2,05	7,22±2,42	8,31±1,25	9,82±2,66	10,92±2,78
IgA у слині, МО/мл	10,85±1,28	9,95±1,34	10,34±1,18	10,12±1,08	15,87±5,53	16,97±4,53
IgG у слині, МО/мл	132,43±19,67**	128,33±18,67**	131,23±18,67**	135,13±16,57**	97,29±16,78	97,34±15,88

Примітки: * – значення показника достовірно порівняно з показником до вакцинації; ** – значення показника достовірно (p<0,05) порівняно з показником у групі дітей без НДСТ; # – значення показника достовірно (p<0,05) порівняно з показником у групі дітей з НДСТ, які не отримували вітамін D₃.

Таблиця 2

Середня кількість захворювань на гострі респіраторні захворювання дітей різних вікових груп протягом року (M±m)

Захворювання	Вікова група дітей		
	від 1 до 3 років (n=32)	від 3 до 6 років (n=72)	від 6 до 10 років (n=34)
Ринофарингіт	4,06±0,51	5,42±0,33	4,85±0,49
Середній отит	0,44±0,24	1,43±0,16	1,06±0,24
Секреторний отит	0	0,17±0,05	0,33±0,09
Аденоїдит	0,53±0,31	2,38±0,21	2,42±0,31
Бронхіт	0,12±0,19	0,72±0,13	0,85±0,19
Усього	5,15±0,25	(10,12±0,18) *	(9,51±0,26) *

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні значення показника в дітей молодшого віку.

НДСТ. Найбільшу вікову групу серед обстежених становили діти від 3 до 6 років.

Це може пояснюватися незрілістю сполучнотканинних структур, особливостями звернення пацієнтів та розвитком саме в цей час диспластикоасоційованих патологій.

Під час імуноферментного аналізу змішаної слини дітей до та після вакцинації на тлі застосування вітаміну D₃ не виявлено суттєвої різниці окремих показників гуморальної ланки місцевого імунітету, як у дітей з НДСТ, так і в дітей без НДСТ, що співпало з попередніми дослідженнями.

За результатами досліджень після вакцинопрофілактики у всіх групах дітей відмічалася тенденція до зростання вмісту ІЛ-4 в слині, що обумовлювало посилення гуморальної імунної відповіді та підвищення активності В-лімфоцитів. Оскільки посилювалася переважно місцева імунна відповідь, то вона відбувалася в більшості за рахунок підвищення ІgА. Рівень ІgG у слині дітей з НДСТ зажди перевищував його вміст у слині дітей без НДСТ. Вміст ІЛ-10 (провідного протизапального цитокіну) у дітей з НДСТ навіть після вакцинації залишався нижчим, ніж у дітей без клінічних проявів НДСТ. Проте додавання вітаміну D₃

сприяло появі тенденції до його зростання. Недостовірність отриманих даних може пояснюватися недостатньою тривалістю або недостатньою дозою призначеного вітаміну D₃.

Проаналізовано частоту звернень дітей з приводу ГРЗ (табл. 2).

Захворюваність на ГРЗ у дітей молодшого віку в цілому була меншою, ніж у старших дітей, що пояснювалося початком відвідування дитячих дошкільних закладів (табл. 2). У середньому найвища частота захворюваності на ГРЗ відмічалася в групі дітей від 3 до 6 років. Це може бути пов'язане саме з активацією соціальної активності дитини, активнішими впливами зовнішнього середовища, стресами. Із нозологічних форм, з якими найчастіше зверталися діти до клініки, були ринофарингіт, аденоїдит і середній отит.

Це могло бути обумовлене порушенням дренажної функції органів дихання при НДСТ або функціональними змінами з боку імунної системи.

Проведено аналіз захворюваності на ГРІ в дітей з та без клінічних проявів НДСТ до та після вакцинопрофілактики (табл. 3).

Звертає увагу факт зменшення частоти ГРЗ більше ніж удвічі в дітей протягом періоду спо-

Середня кількість захворювань на гострі респіраторні захворювання обстежених дітей протягом року залежно від застосування вітаміну D₃ (M±m)

Захворювання	Група дітей							
	з НДСТ (n=79)				без НДСТ(n=59)			
	не отримували вітамін D ₃ (n=50)		отримували вітамін D ₃ (n=29)		не отримували вітамін D ₃ (n=31)		отримували вітамін D ₃ (n=28)	
	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації
Ринофарингіт	5,62±0,038	0,87±0,24	5,52±0,28	0,67±0,21	4,13±0,37	0,47±0,11	5,13±0,47	0,27±0,12
Середній отит	1,52±0,18	0,01±0,02	1,02±0,03	0,01±0,02	0,86±0,16	0,03±0,03	0,76±0,26	0,02±0,02
Секреторний отит	0,25±0,07	0,03±0,02	0,28±0,05	0,01±0,01	0,07±0,07	0,02±0,02	0,08±0,07	0,01±0,01
Аденоїдит	2,05±0,25	0,20±0,07	1,95±0,15	0,15±0,07	1,78±0,22	0,31±0,09	1,98±0,21	0,21±0,08
Бронхіт	5,62±0,14	0,06±0,04	5,22±0,12	0,04±0,04	0,58±0,14	0,03±0,03	0,68±0,14	0,12±0,01
Усього	(15,06±1,02)*	(1,27±0,39)*#	(15,16±1,03)*	(1,07±0,29)*#□	7,42±0,96	(0,86±0,28)#	8,41±0,86	(0,76±0,28)#

Примітки: * — різниця вірогідна (p<0,05) при порівнянні значення показника в дітей без НДСТ; # — різниця вірогідна (p<0,05) при порівнянні зі значенням показника до вакцинації; □ — різниця вірогідна (p<0,1) при порівнянні зі значенням показника в групі дітей з НДСТ, які не отримували вітамін D.

стереження після вакцинації проти пневмококу, що опосередковано може свідчити про значну роль пневмококу в етіології розвитку бактеріальних ускладнень при ГРЗ.

За даними таблиці 3, у дітей з клінічними проявами НДСТ, як і в дітей без НДСТ, відмічалось достовірне зменшення кількості ГРЗ протягом наступного сезону, проте навіть після вакцинопрофілактики зберігалась вірогідна різниця між загальною захворюваністю дітей з НДСТ та без неї, що свідчило про суттєвий вплив не лише специфічної імунної відповіді, але й неспецифічних чинників на сукупну захворюваність на ГРЗ.

Достовірної різниці в захворюваності дітей з та без клінічних ознак НДСТ при додаванні вітаміну D₃ під час вакцинопрофілактики проти пневмокової інфекції нами не виявлено. За отриманими даними, метаболічна корекція НДСТ шляхом профілактичного застосування вітаміну D₃ незначно впливає на формування загального імунітету в дітей, проте вакцинопрофілактика в дітей з НДСТ набуває провідної ролі за потреби зменшення

захворюваності дитини. Можливо, дозволені профілактичні дози вітаміну D₃ в Україні не достатні для суттєвого впливу на імунітет дитини чи не дають змоги досягти необхідного рівня активних метаболітів вітаміну D у сироватці крові дітей. Останнє питання потребує подальшого вивчення.

Висновки

Діти з НДСТ удвічі частіше хворіють на ГРЗ. Найвищий рівень захворюваності на ГРЗ у дітей з клінічними ознаками НДСТ спостерігається у віковій групі від 3 до 6 років.

Вакцинопрофілактика проти пневмококу ефективно зменшує частоту захворюваності на ГРЗ та розвиток бактеріальних ускладнень, вища ефективність вакцинопрофілактики виявлена в дітей без клінічних проявів НДСТ. Застосування препаратів вітаміну D₃ підвищує опірність організму дитини до ГРЗ і зменшує частоту ускладнень, проте мало впливає на загальну захворюваність дітей з НДСТ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Герасименко ОН, Высочина ИЛ, Завгородняя НЮ. (2011). Дефензины и дефензин-зависимые заболевания. Одесса: ВМВ: 264.
- Баклунов ВВ. (2006). Системная дисплазия соединительной ткани — один из важных факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей (обзор литературы). Современная педиатрия. 4 (13): 193–196.
- Баклунов ВВ. (2006). Иммуный статус и характер противовоспалительной терапии обострения рецидивирующего бронхита у детей с дисплазией соединительной ткани. Врачебная практика. 6: 69–72.
- Ершова ИБ, Кунегина ЕН, Литус ВИ, Федосеев БА. (2007). Проблемы и перспективы лечения острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. Здоровье ребенка. 5 (8): 79–81.
- Кадурина ТИ. (2000). Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). Санкт-Петербург: Невский диалект: 271.
- Квашнина ЛВ. (2013). Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей. Здоровье ребенка. 7 (50): 98–102.
- Квашнина ЛВ. (2014). Нормализация уровня витамина D та мікробіоценозу кишечника — обов'язкові складові неспецифічної імунопрофілактики і реабілітації дітей, що часто хворіють. Дитячий лікар. 7 (36): 20–26.
- Клементов АВ. (2005). Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. ... д.мед.н. Москва: 27.
- Кондусова ЮВ. (2009). Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения и реабилита-

- ции. Автореф. ... дис. к.мед.н. Воронеж. Відновлено з <http://www.pandia.ru/393426>.
10. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ. (2009). Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. 4: 20—24.
 11. Нечаева ГИ, Викторова ИА, Друк ИВ, Вершинина МВ. (2004). Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. *Пульмонология*. 2.
 12. Ошлянская ОА. (2012). Передумови та імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей з дисплазіями сполучної тканини. Автореф. ... д.мед.н. Київ: 31.
 13. Ошлянская ОА, Вовк ВМ. (2017). Особливості гуморального місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Перинатологія і педіатрія*. 4 (72): 89—94.
 14. Шилин ДЕ. (2010). Витамин — гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка. *Клиническая лабораторная диагностика*. 12: 17—23.
 15. Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. (2013). Vitamin D in the healthy European Pediatric population. *JPGN*. 56; 6: 692—700.
 16. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL et al. (2012). Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 130: 561—567.
 17. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 169; 4: 384—390.
 18. Gombart AF. (2009). The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 4; 9: 1151—1165.
 19. Hewison M. (2010). Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 39; 2: 365—379.
 20. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O et al. (2009). Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 63.
 21. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J et al. (2012). Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 379: 1419—1427.
 22. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al. (2010). Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 91: 1255—1260.

Сведения об авторах:

Ошлянская Елена Анатольевна — д.мед.н., вед.н.с. отделения болезней соединительной ткани ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Вовк Виктория Николаевна — врач-педиатр ООО «ГМЦ «Добробут». Адрес: г. Киев, ул. Драгоманова, 21А.

Статья поступила в редакцию 21.12.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем АРА (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

УДК 616-071+616+08+616-002.182

О.Л. Цимбаліста

Внутрішньогрудні форми саркоїдозу у підлітків

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):89-94; doi 10.15574/PP.2018.74.89

Поняття «інтерстиціальні захворювання легень» об'єднує значну гетерогенну групу захворювань, різних за етіологією, патогенетичними механізмами розвитку, клінікою і тактикою лікування. Спільним для них є первинне ураження інтерстицію легень. У лекції висвітлено сучасні наукові дані про фактори ризику, патогенез, морфологію, клініку, діагностику та принципи лікування внутрішньогрудних форм саркоїдозу в підлітків.

Ключові слова: підлітки, внутрішньогрудні форми саркоїдозу, клініка, діагностика, терапія.

Intrathoracic forms of sarcoidosis in adolescents

O.L. Tsybalista

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

The term «interstitial lung diseases» refers to a large heterogeneous group of diseases that differ in etiology, pathogenetic mechanisms of the development, clinic as well as therapeutic approach and result in primary lesion of the pulmonary interstitium. The lecture highlights the current scientific data on risk factors, pathogenesis, clinic, diagnosis and principles of treating intrathoracic sarcoidosis in adolescents.

Key words: adolescents, intrathoracic forms of sarcoidosis, clinic, diagnosis, therapy.

Внутригрудные формы саркоидоза у подростков

О.Л. Цимбаліста

ГВУУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

Определение «интерстициальные заболевания легких» объединяет большую гетерогенную группу заболеваний, различных по этиологии, патогенетическим механизмам развития, клинике и тактике лечения. Общим для них является первичное поражение интерстиция легких. В лекции представлены современные научные данные о факторах риска, патогенезе, морфологии, клинике, диагностике и принципах лечения внутригрудных форм саркоидоза у подростков.

Ключевые слова: подростки, внутригрудные формы саркоидоза, клиника, диагностика, терапия.

Актуальність проблеми. Однією з важливих медичних і соціальних проблем є інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ) у зв'язку зі складністю діагностики, тяжким перебігом, високою частотою ранньої інвалідності, а також високим рівнем летальності серед цих хворих. ІЗЛ об'єднують велику і різноманітну групу захворювань із первинним ураженням інтерстицію. На сьогодні відомо понад 200 захворювань, які мають ознаки ІЗЛ. За сучасними уявленнями, до цієї патології належать як захворювання з відомою етіологією (гіперчутливий пневмоніт, токсичні і медикаментозні альвеоліти), так і захворювання з невстановленою етіологією (саркоїдоз, різні васкуліти). Крім цього, виділяють вторинні ІЗЛ, які розвиваються при системних захворюваннях сполучної тканини, нервово-м'язових захворюваннях та патології ендокринної системи, тонкого і товстого кишечника, щитоподібної залози тощо. До групи ІЗЛ також належать окремі синдроми: ідіопатичний гемосидероз легень (синдром Целена—Геллерстедта), ураження легень при васкулітах різного походження (синдром Гудпасчера, хвороба Вебера—Рендю—Ослера,

гранулематоз із поліангіітом, синдром Вегенера, синдром Чарга—Строса) [3, 14, 20].

Серед ІЗЛ у дитячому віці чільне місце посідає саркоїдоз [5]. Це — системний і відносно доброякісний гранулематоз невідомої етіології. Захворювання поширене в усьому світі (передусім у країнах із високо розвинутою промисловістю) з тенденцією до підвищення серед людей усіх вікових груп, у т.ч. серед дітей і підлітків. Пік захворювання спостерігається у віці 30–39 років, причому більшість (до 60%) становлять жінки. У людей різної етнічної групи саркоїдоз має клінічні особливості. Внутрішньогрудні форми захворювання зустрічаються переважно у країнах із помірним і холодним кліматом [4, 11, 18, 23].

Етіологія саркоїдозу невідома. У теперішній час існує гіпотеза про генетичну схильність до розвитку і перебігу захворювання. При цьому різноманітні впливи зовнішнього середовища зумовлюють реалізацію генетичних дефектів, передусім порушень усіх ланок імунної системи й утворення гранульоми: бактерії, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, гриби, окремі віруси (CMV, EBV, Herpes virus, Adenovirus) і парази-

ти; метаболіти рослин і тварин (пилки, спори, білки), сполуки металів) [3, 11, 18, 28].

Патогенез. Саркоїдоз розвивається унаслідок порушень в імунній системі з наступним розвитком системної гранулематозної реакції. Характерною є загальна Т-клітинна лімфопенія за рахунок хелперів (Th). Клітинний склад аспірату нижніх дихальних шляхів, отриманого під час бронхоскопії, відображає динаміку патологічного процесу в легеневій тканині. Встановлено, що початком захворювання є нагромадження альвеолярних макрофагів (AM) в альвеолах. Вони беруть участь в індукції імунної відповіді: гіперпродукція інтерлейкіну-1 (IL-1), фібронектину, плазміногену, IFN- γ , які стимулюють інші клітини (моноцити, лімфоцити, фібробласти). AM виробляють фактор росту, що стимулює проліферацію фібробластів і В-лімфоцитів (Вл). В аспіраті трахеобронхіального дерева зростає рівень Th і зменшується вміст Т-супресорів (Ts), що визначає прискорену диференціацію Вл. Т-лімфоцити (Тл) є продуцентом IL-2. Останній стимулює проліферацію Тл і диференціацію в ефекторні клітини, що продукують лімфокіни і визначають міграцію в крові Th. Тл синтезують також хемотаксичний фактор для моноцитів, фактори росту і диференціації Вл, IFN- γ , які стимулюють фібробласти. Т-клітини стимулюють IL-1 і AM, створюючи «замкнений цикл», який підтримує імунну запальну реакцію при саркоїдозі. Як наслідок, збільшується не тільки кількість фібробластів, але і зростає їх біологічна активність — прогресує пневмофіброз. У випадку спонтанної ремісії при саркоїдозі AM і лімфоцити продукують інгібітори росту фібробластів. Взаємодія AM і лімфоцитів призводить до формування гранульом в уражених органах і тканинах із наступною трансформацією в епітеліоїдно-клітинні гранульоми та інтерстиціальний фіброз. Підвищений рівень лізоциму і ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) зумовлений активацією моноцитів і макрофагів і трансформацією їх в епітеліоїдні клітини [11, 15, 25, 28, 30]. Паралельно до клітинної ланки у хворих на саркоїдоз спостерігається активація гуморальної ланки імунітету: підвищення рівня γ -глобулінів, ЦІК, високий рівень антитіл до вірусу парагрипу, герпесу, краснухи, EBV, мікоплазми, наявність у крові ревматоїдного фактора, протиядерних антитіл, антитіл до Тл. Отже, при саркоїдозі спостерігається органне підвищення імунологічної активності: лімфоцитарна ін-

фільтрація (альвеоліт), епітеліоїдно-клітинна гранульома, інтерстиціальний фіброз [5, 12, 18].

Патоморфологія. Для саркоїдозної гранульоми характерні: відсутність неспецифічної ексудативної реакції; наявність периферичної мононуклеарної зони із лімфоцитів і лімфобластів; відсутність у центрі казеозного розпаду; ранній розвиток кільцевидного склерозу з гіалінозом у зоні бластних клітин [3, 12, 14].

При саркоїдозі в одному матеріалі можуть бути різні стадії еволюції гранульоми. Еволюція саркоїдної гранульоми може завершитися розсмоктуванням або прогресуванням у фіброз паренхіми легень із формуванням «сотової легені». Порожнини в легенях мають бульозно-дистрофічний характер, а не є результатом розпаду саркоїдозних конгломератів. Гранульоми переважно локалізуються в міжальвеолярних перегородках. Окрім цього, відмічається дисемінований васкуліт, периваскуліт (до 70%), перибронхіт. Інколи гранульоми розташовані в стінках судин, зумовлюючи їх звуження або оклюзію [1, 3, 12, 14, 20]. Внутрішньогрудні форми саркоїдозу в дітей зустрічаються переважно після 10 років [5].

Класифікація саркоїдозу органів дихання за даними рентгенографії органів грудної клітки (ATS/ERS/WASOG, 1999). Виділяють такі стадії саркоїдозу.

- 0 ст. — Відсутні зміни на рентгенограмі органів грудної клітки.
- I ст. — Двобічна прикоренева лімфаденопатія.
- II ст. — Двобічна прикоренева лімфаденопатія, зміни в паренхімі легень.
- III ст. — Зміни в паренхімі легень без двобічної прикореневої лімфаденопатії.
- IV ст. — Фіброзні зміни в легеневій тканині, у т.ч. формування «сотової» легені [3, 12].

Клініка. В останні 10–15 років зростає частота саркоїдозу, «омолодження», перевага тяжких його форм [4, 11, 18]. Безсимптомний перебіг у дітей і підлітків зустрічається рідко (12–15%), значною мірою частота захворювання залежить від профілактичного обстеження [5, 9]. Клінічні прояви саркоїдозу не мають патогномонічних симптомів. Завжди виявляємо невідповідність відносно задовільного стану і обширних уражень легень при рентгенологічному дослідженні. Залежно від особливостей перебігу виділяють гостру і первинно-хронічну форму захворювання [3, 9, 10, 15].

Гостра форма: підвищення температури тіла (до 25%); артралгії (до 75%); вузлова еритема

(до 65%); генералізована лімфаденопатія (до 60%); сухий кашель (до 40%); схуднення (до 25%); гепатолієнальний синдром; синдром Лефгрена (лімфаденопатія середостіння, підвищення температури тіла, вузлова еритема, артралгії, підвищена ШОЕ). Кровохаркання не є характерним для саркоїдозу. При синдромі Лефгрена доволі часто настає спонтанне одужання. У хворих із гострим перебігом саркоїдозу описаний синдром Хеерфордта—Вальден-стрема, який паралельно з лімфаденопатією середостіння і підвищенням температури тіла поєднує увеїт, парез лицевого нерва [3, 10, 12].

Первинно-хронічна форма. При поступовому розвитку хвороба тривалий час (40–50%) перебігає безсимптомно (латентна фаза). За даними Т.Г. Гуменюка, в останні роки клінічні симптоми при внутрішньогрудних формах саркоїдозу спостерігаються до 77% випадків, а порушення в системі зовнішнього дихання відмічаються доволі рідко (до 21%). Наростає сухий, далі малопродуктивний кашель, задишка, з'являються симптоми загальної інтоксикації (підвищена втома, слабкість, схуднення). Фізикальне дослідження органів дихання є неінформативним [3, 10, 14, 15].

I стадія. Найчастіше при саркоїдозі уражуються лімфатичні вузли середостіння (75–100%). При класичному варіанті захворювання симетрично збільшуються усі групи бронхопальмональних лімфатичних вузлів (прикореневих) з обох сторін, трахеальні, верхні і нижні трахеобронхіальні лімфатичні вузли. Однак нерідко до процесу долучаються передні і задні лімфатичні вузли середостіння. Ураження зумовлене появою і подальшою дисемінацією гранульом перибронхіально і периваскулярно.

При II стадії хвороби зміни в легенях розвиваються поступово: ретикулярні (сітчаста деформація легеневого малюнка); множинні міліарні утворення; поява середньо- і великовогнищевих (вузлових) утворень; великі фокуси в поєднанні з фіброзом. Легенева дисемінація є двобічною, із симетричною локалізацією вогнищевих тіней у середніх і нижніх легених полях, тіні густо розташовані з чіткими контурами, більше в медіальних зонах легень, менше по периферії.

Ізольоване ураження легень при саркоїдозі зустрічається рідко. При цьому вогнищеві-інтерстиціальні тіні розташовані переважно у верхніх і середніх легених полях і густіше — в латеральних відділах легень. Рідше виявляються зливні ділянки, множинні, добре сформовані вузли. Симптом «матового скла» спо-

стерігається рідко. Ураження паренхіми легень, за даними комп'ютерної томографії (КТ), залежать від стадії і тривалості захворювання. Найчастіше при саркоїдозі в паренхімі легень виявляються вузли від 2 мм до 1 см — сукупність гранульом із перибронхіальним фіброзом або без нього. Вузлики добре сформовані, з нерівними краями і розташовані по ходу бронхосудинних пучків, рідше субплеврально, у міждолевих перегородках і центрилобулярно. Симптом «матового скла» спостерігається рідко і переважно при КТ органів грудної клітки. Дуже рідко паралельно може розвиватися міждолевий плеврит із потовщенням листків плеври або з'являється незначна кількість серозно-геморагічного ексудату в плевральній порожнині.

У результаті дистрофічних змін при формуванні «сотової легені» утворюються кисти, булли, які можуть спричинити пневмоторакс, приєднання мікотичної інфекції, туберкульозу, вторинної інфекції [3, 10, 12, 16, 29].

Серйозним ускладненням саркоїдозу є легенева гіпертензія. У розвитку останньої важливе значення має ендотеліальна дисфункція, яка підтверджується зниженням продукції оксиду азоту і підвищенням продукції ендотеліну-1, що в сукупності призводить до вазоконстрикції. Основним механізмом розвитку легеневої гіпертензії при саркоїдозі є облітерація судинного русла легень унаслідок пневмофіброзу, а також виражене звуження або оклюзія судин, як прояв гранулематозного ангіїту. Однак у 10–30% випадків серед хворих із легеневою гіпертензією ознаки фіброзу паренхіми легень не виявляються [1, 19, 21, 22, 26, 33].

Ураження слизової бронхів при саркоїдозі має характерну ендоскопічну семіотику: розширення судин слизової бронхів у вигляді розширених, потовщених, звивистих сплетень; наявність висипань у вигляді горбиків різних розмірів на слизовій бронхів (саркоїдозні бляшки); ішемічні плями — фіброзні ущільнення на слизовій бронхів у вигляді плям неправильної форми, без судинного малюнка на поверхні, що вказує на фіброзування сформульованих гранульом. Інколи саркоїдні гранульоми можуть бути ізольованими, мають екзофітний характер росту та імітують справжні «пухлини легень», що може призвести до часткової або повної обтурації просвіту бронхів. Усе це призводить до гіповентиляції або ателектазу легень (псевдопухлинна форма саркоїдозу) [16, 17, 27].

Прогресуючий перебіг (1,1–3,5%) спостерігається при частих загостреннях саркоїдозу,

нашаруванні неспецифічного запалення, недостатньому лікуванні. Це постійно активний саркоїдозний процес із появою нових вогнищ дисемінації в легенях, ураженням плеври, інших органів. Розвиток пневмосклерозу призводить до легеневої гіпертензії, недостатності кровообігу [3, 10, 12, 18].

Атиповий перебіг саркоїдозу: одностороннє ураження лімфатичних вузлів, ураження лімфовузлів верхнього середостіння, ателектаз, великі фокуси, плеврит. Атиповим є апікокаудальне поширення саркоїдозного процесу. Диференціальна діагностика саркоїдозу і лімфаденопатій іншого походження: туберкульоз; атиповий мікобактеріоз; лімфогранулематоз; неходжкінські лімфоми; лімфоїдна лейкемія; токсоплазмоз; гранулематозний гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (хвороба Кікучі); хвороба «котячих подряпин»; GLUS-синдром (*granulomatous lesions of unknown significance*) — гранулематозні ураження невідомої етіології [3, 10, 12, 18, 20, 25].

Диференціальна діагностика саркоїдозу і легеневих дисемінацій іншого походження: туберкульоз; атиповий мікобактеріоз; гіперсенситивний пневмоніт; лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень; медикаментозно-індуковані дисемінації легень; пневмоцистна пневмонія; мікози [3, 12, 15, 20, 25, 28].

Діагностика саркоїдозу проводиться на основі аналізу: скарг; анамнезу; клінічного дослідження хворого; рентгенографії органів грудної клітки, у т.ч. КТ; електрокардіографії; ультразвукового дослідження серця і магістральних судин, органів черевної порожнини і нирок, за показаннями — щитоподібної залози; спірометрії; радіоізотопних методів дослідження; бронхоскопії [3, 10, 12, 17].

Показання до бронхоскопії:

— При первинному зверненні з метою діагностики за результатами клініко-рентгенологічного дослідження.

— Через 3 міс. за відсутності ознак регресії патологічних змін у паренхімі легень і лімфатичних вузлах та в разі прогресування процесу. При цьому є можливість оцінити характерні для саркоїдозу зміни слизової оболонки бронхів.

— Наявність невеликих ущільнень у легеневій тканині з ділянками розширених судин довкола (30–70%).

Окрім візуальної оцінки слизової, проводяться такі діагностичні дослідження:

— аналіз цитограми трахеобронхіального аспірату: при гострій формі саркоїдозу вміст

лімфоцитів досягає 35–40% (при нормі 6–8%), у разі прогресування пневмофіброзу наростає нейтрофіліоз;

— співвідношення CD4+/CD8+клітин $\geq 3,5$ (у здорових — 2:1);

— зростає вміст імуноглобулінів, активність колагенази, ін.;

— біопсія слизової оболонки бронхів (саркоїдозні гранульоми розташовуються субепітеліально).

— трансbronхіальний забір паренхіми легень і лімфатичних вузлів для наступного гістологічного дослідження. Трансbronхіальна або хірургічна біопсія легень і лімфатичних вузлів середостіння рекомендується при прогресуванні процесу, за відсутності ефекту від терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) упродовж шести місяців та проведення диференціальної діагностики. Біопсія показана при позагрудних ураженнях із локалізацією в периферійних лімфатичних вузлах, а також печінці, кістковому мозку, селезінці [3, 12, 20].

Гістологічна верифікація саркоїдозу: наявність саркоїдозної гранульоми [3, 12].

Лабораторні дослідження:

— Гемограма: лейкопенія.

— Біохімічні показники сироватки крові:

- гіперкальціємія спостерігається рідко (до 40%), її ступінь і частота не залежить від характеру перебігу і зберігається при регресі і прогресуванні захворювання;
- гострозапальні тести і протеїнограма — без запальних реакцій;
- підвищений вміст АПФ (60%), специфічність якого є досить високою (95%);
- підвищений вміст неоптерину;
- плазмова хітотріозидаза (критерій тяжкості гранулематозного запалення і ризику фіброзу).

— Імунограма: зменшення вмісту Tл, Та-лімфоцитів, Tн, підвищений вміст Ts, знижена активність натуральних кілерів, підвищений вміст ЦІК, IgM; протилегеневі антитіла виявляються майже у 22%, протиядерні — до 30% випадків серед хворих; знижена фагоцитарна активність нейтрофілів; підвищений рівень лізоциму в крові. Поява у сироватці крові розчинного T-клітинного рецептора для IL-2 вказує на прогресуючий перебіг саркоїдозу [7, 12, 13].

Лікування. Базова терапія — ГКС. Останні не показані хворим з уперше діагностованим внутрішньогрудним саркоїдозом I–II стадії

за відсутності клініки і позагрудних уражень. Повторне рентгенологічне обстеження проводять через 3 міс. У разі позитивної динаміки призначають контрольне рентгенологічне обстеження ще через 3 міс. Однак у хворих на саркоїдоз II ступеня із безсимптомним дебютом, за результатами спостережень Г.Л. Гуменюка, спонтанна ремісія не настає, а без ГКС-терапії у 25% випадків саркоїдоз прогресує. Тому автор пропонує призначати ГКС незалежно від наявності клінічних проявів порушень у системі зовнішнього дихання [7, 9, 10]. За відсутності позитивної рентгенологічної динаміки або недостатніх темпів регресії призначають похідні амінохінолонів (гідроксихлорохін) або пентоксифілін. Окрім цього, похідні хінолінів показані за недостатнього ефекту ГКС-терапії в поєднанні з останніми, а також при зниженні дози ГКС. Хіноліни є ефективними при ураженні шкіри, центральної нервової системи і гіперкальціємії. Однак вони можуть викликати незворотні ураження тканин ока і привести до сліпоті. Тому хворих повинен оглядати періодично офтальмолог [12].

Оскільки фактор некрозу пухлин альфа (TNF α) є провідним цитокином, який бере участь у формуванні гранульоми і персистенції хронічного запального процесу, то для лікування саркоїдозу використовують препарати з анти-TNF α -активністю. Серед останніх надають перевагу пентоксифіліну, бо він пригнічує спонтанну та індуквану продукцію TNF α у вигляді монотерапії та в поєднанні з ГКС усередину або внутрішньовенно. При прогресуванні патологічних змін у паренхімі легень і лімфатичних вузлах призначають ГКС-терапію [12].

При гострому перебігу захворювання (синдром Лефгрена) призначають нестероїдні протизапальні препарати. У разі відсутності ефекту лікування впродовж двох тижнів призначають преднізолон у дозі 0,3 мг/кг маси тіла на добу всередину впродовж одного місяця з подальшим поступовим зниженням дози до повної відміни [12].

Показання до ГКС-терапії:

— Друга стадія саркоїдозу незалежно від клінічних проявів (кашель, задишка, біль у грудях, знижена фізична активність) і порушень у системі зовнішнього дихання [9, 10].

— Третя стадія саркоїдозу з вираженими клінічними проявами та порушеннями вентиляційної і дифузійної здатності легень. Найбільш ефективним препаратом із групи ГКС

є метилпреднізолон, оскільки він має меншу (порівняно з преднізолоном) мінералокортикоїдну активність. У разі відсутності ефекту від лікування проводять додаткові обстеження для виключення іншої патології. За відсутності останньої проводять корекцію лікування саркоїдозу [7, 10, 14].

Показання до призначення інгаляційних ГКС: виражений обструктивний синдром, задишка, утруднене дихання. Використовують будесонід (800–1600 мг) або флутиказон (500–1000 мг) у високих дозах два рази на добу [6, 12, 14, 15].

Імунодепресанти і цитостатики: метотрексат, азатіоприн. Цитостатики належать до препаратів другої лінії і рекомендовані в разі резистентності до ГКС або за наявності протипоказань і розвитку тяжких небажаних реакцій при їх використанні. Препаратом вибору є метотрексат, який використовують у вигляді монотерапії або в поєднанні з ГКС. Метотрексат – протизапальний, імуносупресивний препарат, ефективний при саркоїдозі легень. При цьому можливе зниження дози ГКС. Курс лікування – від 1–6 місяців до 2 років за недостатнього ефекту або непереносимості ГКС [8, 12, 14, 15].

Азатіоприн – цитостатик та імунодепресант, використовують у поєднанні з ГКС або самостійно при рефрактерному до ГКС саркоїдозі, під контролем кількості лейкоцитів і тромбоцитів у периферійній крові [12]. Моноклональні антитіла до TNF- α (інфліксимаб, лефлуномід) призначають за відсутності ефекту від ГКС і цитостатиків. Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювань [12].

Протитуберкульозні препарати показані за наявності старих туберкульозних змін і можливості їх реактивації, позитивних туберкулінових проб [3, 6, 8, 12, 15, 22].

Лікування легеневої гіпертензії:

— При хронічній гіпоксемії (SaO $_2$ \leq 90–88%) показані інгаляції кисню за допомогою кисневого концентрату.

— Антикоагулянти – низькомолекулярні гепарини (варфарин).

— Вазодилататори:

- інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл);
- антагоністи кальцієвих каналів (ніфедипін, дилтіазем, амлодипін);
- інгаляції ілопросту (селективний вазодилататор у відношенні судин, розташо-

ваних у ділянках легень із доброю вентиляцією);

- інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл);
- антагоністи рецепторів ендотеліну (бозентан).

— Корекція правошлуночкової недостатності — діуретики (верошпірон, фуросемід) [1, 2, 13, 24].

У термінальній стадії саркоїдозу показана трансплантація легень [12, 31, 32].

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев СН. (2016). Легочная гипертензия при саркоидозе. Пульмонология. 26 (6): 725—735.
2. Белозеров ЮМ. (2008). Детская кардиология. Москва: МЕДпресс-информ: 600.
3. Болезни органов дыхания (2000). Под ред. Палеева Н.Р. Москва: Медицина: 728.
4. Визель АА, Визель ИЮ. (2010). Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза. Пульмонология. 6: 104—108.
5. Визель АА. (2004). Саркоидоз у детей. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Спиранского. 2: 67—70.
6. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА, Быченко ОВ. (2016). Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания. Український терапевтичний журнал. 1: 91—96.
7. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕМ, Быченко О.В. (2016). Гиперкальциемия при саркоидозе легких не ассоциируется со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии. Український пульмонологічний журнал. 2: 10—13.
8. Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА. (2016). Перспективы применения метотрексата в лечении больных саркоидозом органов дыхания. Український пульмонологічний журнал. 2: 14—18.
9. Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕМ, Быченко ОВ. (2015). Бессимптомный дебют саркоидоза легких: частота спонтанной регрессии и прогрессирования. Украинский пульмонологический журнал. 2: 46—51.
10. Гуменюк ГЛ. (2015). Клинические проявления, КТ-семиотика, нарушения легочной вентиляции и диффузии у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. Український пульмонологічний журнал. 3: 13—19.
11. Єркович НО. (2016). Саркоїдоз як актуальна проблема сучасної медицини. Огляд літератури. Опис випадку системного комбінованого саркоїдозу. Молодий вчений. 9: 131—136.
12. МОЗ України. (2014). Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі. Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140908.html.
13. Мутафьян ОА. (2008). Детская кардиология. Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 504.
14. Очерки клинической пульмонологии. (2016). Под ред. Гаврисюка В.К. Киев: 336.
15. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания (2008). Под ред. Фещенко Ю.И., Яшиной Л.Я. Киев: Здоровье: 265.
16. Самсонова МВ, Черняев АЛ. (2017). Гранулематозные заболевания легких. Пульмонология. 27 (2): 250—261.
17. Черниченко НВ, Сусарев ИО, Мурзин ЕЮ и др. (2017). Псевдопухолевая форма поражения бронхов при саркоидозе: редкое наблюдение. Пульмонология. 27, 1: 103—107.
18. Эксаренко ОВ, Харлап СИ, Сафонова ТН. (2012). Саркоидоз: этиология, эпидемиология, факторы риска, клинические проявления. Вестник офтальмологии. 128 (3): 42—48.
19. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC et al. (2014). Bosentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension: A double-blind placebo controlled randomized trial. Chest. 145: 810—817.
20. Baughman RP, Zower EE, du Bois R. (2003). Sarcoidosis. Lancet. 361: 1111—1118.
21. Cardova FC, Alonzo GD. (2013). Sarcoidosis — associated pulmonary hypertension. Curr. Opin. Pulm. Med. 19: 531—537.
22. Dobarro D, Schreiber BE, Handler C et al. (2013). Clinical characteristic, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. J. Cardiol. 111: 278—258.
23. Dubrey S, Shah S, Hardman T, Shanna R. (2014). Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology. Postgrad Med. J. 90: 582—589.
24. Gali? N, Humbert M, Vachery JL, Gibbs S et al. (2015). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 46: 903—975.
25. Jannuzzi MC, Fonfana JR. (2011). Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics. JAMA. 305: 391—399.
26. Maimon N, Salz L, Shershevsky J et al. (2013). Sarcoidosis — associated pulmonary hypertension in patients with nearnormal lung function. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 17: 406—411.
27. Msaad S, Ketata W, Abid N et al. (2013). Pseudotumor phenotype of sarcoidosis: about two cases. 30 (9): 794—800.
28. Muller-Quernheim J. (2008). Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical applications. EUR. Resp. J. 12: 716—738.
29. Patterson KC, Strek ME. (2013). Pulmonary fibrosis sn clinical features and outcomes. Ann. Am. Thorac. Soc. 10: 362—370.
30. Rossman MD, Kreider ME. (2007). Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologis Study of Sarcoidosis). Proc. Am. Thorac. Soc. 4 (5): 453—456.
31. Shah L. (2007). Lung transplantation insarcoidosis. Semin. Respir. Crit. Care Med. 61: 68—74.
32. Shino MJ, Lynch JP, Fishbein MC. (2014). Sarcoidosis — associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. Semin. Respir. Crit. Care Med. 35: 362—371.
33. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 62: 34—41.

Сведения об авторах:

Цимбаліста Ольга Леонтівна — д.мед.н., проф. каф. детських захворювань ПО ННІ ПО ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Адрес: г. Івано-Франківськ, ул. Галицька, 2.

Статья поступила в редакцию 01.12.2017 г.

УДК 616.12-007-053.1:616-006.03

І.Ю. Авраменко

Рідкісне поєднання вродженої вади серця з рабдоміомою серця

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):95-102; doi 10.15574/PP.2018.74.95

Пухлини серця досить рідко зустрічаються в дітей. Рабдоміома є пухлиною, яка діагностується найчастіше і становить близько 35,9–89% пухлин серця в дитячому віці. У роботі наведено огляд літератури та описано складний для діагностики випадок пацієнта з рабдоміомою правого шлуночка і тетрадою Фалло.

Ключові слова: пухлини серця, рабдоміома серця, діти.

Редкое сочетание врожденного порока сердца с рабдомиомой сердца

И.Ю. Авраменко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Опухоли сердца достаточно редко встречаются у детей. Рабдомиома является опухолью, которая наиболее часто диагностируется и составляет около 35,9–89% опухолей сердца в детском возрасте. В работе приведен обзор литературы и представлен сложный для диагностики случай пациента с рабдомиомой правого желудочка и тетрадой Фалло.

Ключевые слова: опухоли сердца, рабдомиома сердца, дети.

Пухлини серця надзвичайно рідко зустрічаються в педіатричній популяції. Здебільшого це доброякісні новоутворення, які локалізуються в порожнинах серця, міокарді або ж перикарді. За даними автопсії, рівень поширеності первинних пухлин серця і перикарда в дітей різного віку становить 0,0017–0,28%. Незважаючи на те, що Von Recklinghausen вперше описав рабдоміому серця ще у 1862 р., сьогодні можна знайти не так багато повідомлень про пухлини серця в дитячому віці [12]. Ще менше відомо про пухлини серця у фетальному періоді [4, 5]. У 1982 р. de Vore зі співавторами вперше діагностували пухлину серця внутрішньоутробно. В ембріональному періоді частота пухлин серця становить 0,14% [12]. Holley G. зі співавторами проаналізували 14 тис. результатів ехокардіографії (ЕхоКГ) плода [3]. Пухлини серця діагностовані у 19 (0,14%) плодів. Показаннями для цього обстеження здебільшого стали зміни, виявлені під час акушерського ультразвукового дослідження (УЗД), а також діабет у вагітної, фетальні порушення ритму серця плода, туберозний склероз у матері чи в анамнезі. З огляду на зниження частоти пухлин серця в дітей після народження автори припустили, що пухлини серця плода здебільшого доброякісні, а відтак можуть зменшуватися в розмірах чи зникати під час внутрішньоутробного розвитку. Після народження дитини практично 50% пухлин серця піддаються, за даними ЕхоКГ, регресії. Половина з цих пухлин зникає повністю, і ще в половини відбувається часткова інволюція.

Клінічна маніфестація пухлин серця залежить від їх розмірів, локалізації та кількості.

Пухлини незначного розміру в одному зі шлуночків можуть бути асимптомними. Інфільтрація пухлиною міокарда призводить до важкої серцевої недостатності та смерті.

Пухлини великих розмірів, які пролабують у порожнину серця, можуть викликати обструкцію потоку. Гемодинамічні порушення за обструкції вихідного тракту одного зі шлуночків вважаються значущими, коли піковий градієнт систолічного тиску перевищує 50 мм рт. ст. Великі пухлини можуть зменшувати об'єм порожнини шлуночків і тим самим знижувати функцію викиду, що в результаті призводить до серцевої недостатності, навіть без звуження вхідного чи вихідного тракту. У 21,3% пацієнтів із пухлинами спостерігаються супутні аномалії серця [8].

За даними мультицентрового дослідження Європейської асоціації дитячих кардіохірургів, у 73% дітей з пухлиною серця відмічається одне новоутворення, у 23% — множинні пухлини. Натомість пренатально це співвідношення становить практично 1:1. Переважна більшість пухлин серця в дитячому віці локалізується внутрішньосерцево (82%) і лише у 14,6% випадках — екстракардіально. Близько 20% пухлин поєднуються з іншими серцевими аномаліями [8].

Найчастіше пухлини серця є причиною порушень ритму. Внаслідок втягування в патологічний процес провідної системи серця виникають аритмії. Описано всі різновиди атріовентрикулярної блокади, надшлуночкові та шлуночкові пароксизмальні тахікардії, синдром тахі-браді, а також синдром раптової смерті внаслідок фібриляції шлуночків. Випіт у порожнину перикарда може спричинити

тампонаду серця. При оклюзії коронарних судин, ішемії міокарда діти скаржаться на біль у ділянці серця. Стеноз тристулкового клапана внаслідок пухлини супроводжується в новонароджених ціанозом.

Рабдоміома — це пухлина, яка зустрічається найчастіше і становить близько 35,9–89% пухлин серця в дитячому віці [8]. Спостерігається залежність між розподілом гістотипів пухлин і віком дитини. Поширеність рабдоміом найвища в першому кварталі дитинства і, як правило, найчастіше описані рабдоміоми в новонароджених або навіть у плодів при пренатальному ЕхоКГ вагітних. Це наводить на думку, що такі пухлини мають вроджений генез. Рабдоміоми можуть локалізуватися в передсердях або у вільній стінці шлуночків, проте найчастіше виникають у міжшлуночкової перетинці. Пухлина не має ніжки, і близько 50% рабдоміом ростуть у порожнину камер серця. Більшість рабдоміом множинні та однорідної ехогенності на ЕхоКГ. Andres S., Albert I., Moreno C. зі співавторами протягом 1977–2007 рр. спостерігали 27 первинних пухлин серця у немовлят. Ці пухлини зустрічалися з однаковою частотою як у хлопчиків, так і в дівчаток. За допомогою ЕхоКГ діагностовано рабдоміому в 20 (74%) пацієнтів. У 13 (48%) пацієнтів із рабдоміомою серця з часом відбулася спонтанна регресія пухлини. А у 15 (75%) дітей з рабдоміомою в подальшому діагностовано туберозний склероз [10]. У звіті Європейська асоціація дитячих кардіохірургів зазначила, що у 10 (11%) із 89 пацієнтів діагностується туберозний склероз [8]. Натомість, за результатами епідеміологічних досліджень, туберозний склероз відмічається у 0,017% новонароджених. Причому в дітей частіше, ніж у дорослих, спостерігаються рабдоміоми при туберозному склерозі. Зв'язок між рабдоміомою серця і туберозним склерозом давно встановлений. У 1992 р. визначено нові критерії діагностики туберозного склерозу. Виявлення множинних рабдоміом серця внутрішньоутробно або в ранньому дитячому віці є достатнім для встановлення цього діагнозу і в даний час вважається раннім маркером туберозного склерозу. Але більшість одиничних рабдоміом серця теж пов'язані з туберозним склерозом. Однак Holley G. зі співавторами під час восьмирічного спостереження не виявили ознак туберозного склерозу в жодній дитині з єдиною рабдоміомою серця [3].

Діагностику рабдоміоми, як і інших пухлин серця, проводять за допомогою методів візуалі-

зації. Історія візуалізації серця бере початок з 1895 р., коли були винайдені рентгенівські промені. Незабаром, у 1919 р. Данцер описав кардіоторакальний індекс (КТІ). Проте стандартна рентгенографія органів грудної клітки може взагалі не виявити змін при пухлинах серця. Спорадично виникає кальциноз пухлини, найчастіше у випадку рабдоміоми або ліпоми. Випіт у порожнину перикарда, як єдина ознака пухлини серця, описаний у дітей при рабдоміомі з серцевою недостатністю і при саркомі правого передсердя [11].

Методом вибору, який дає змогу ідентифікувати пухлини серця, є ЕхоКГ. Уперше пухлину серця за допомогою ЕхоКГ діагностував Shattenberg у 1968 р. Сучасна ЕхоКГ часто надає достатню кількість даних стосовно наявності пухлини серця, її локалізації, величини, рухомості і взаємозв'язку з анатомічними структурами, особливо трансезофагальна ЕхоКГ, яка дозволяє докладно візуалізувати камери серця, оскільки ультразвуковий промінь минає легені, кістки та м'язи. Великі пухлини правого шлуночка доступні для біопсії під контролем трансторакальної ЕхоКГ [1].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) широко застосовується в клініці лише з 80-х років ХХ століття. Наукові розробки і вдосконалення МРТ надають спеціальну інформацію про морфологію і функцію серця, оцінку кровотоку через камери і клапани, а також виходять далеко за межі того, що можна побачити завдяки іншим методам візуалізації серця, оскільки магніт і радіочастотна технологія можуть бути корисними у визначенні складу тканини. Міжнародна група експертів із педіатричних діагностичних радіологічних центрів провела ретроспективне багатоцентрове дослідження результатів МРТ серця в дітей і проаналізувала зображення 78 дітей віком до 18 років (середній вік на момент проведення МРТ становив 3 роки) із 15 центрів у 4 країнах світу. Метою дослідження було встановити МРТ-критерії гістологічно різноманітних пухлин серця в дитячому віці. Експерти, які не знали гістологічного діагнозу, встановили правильний діагноз на основі МРТ-зображень у 97% випадків, окрім того, описали такі характеристики пухлини: розмір; локалізацію; наявність випоту в плевральній або в порожнині перикарда; гемодинамічні порушення, зумовлені пухлиною; характеристику МРТ сигналу тканини пухлини (однорідна — гетерогенна, обмежена — інфільтрована) [2]. Таким чином,

коли за допомогою ЕхоКГ не має змоги точно визначити тип пухлини, слід проводити МРТ серця для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин. У третині випадків за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) і МРТ можна точно визначити місце розташування і взаємозв'язок пухлини з оточуючими структурами.

Лікування і тактика ведення пацієнтів із рабдоміомою серця включає спостереження і симптоматичне лікування, резекцію пухлини. Оскільки рабдоміома серця в дітей є доброякісною пухлиною, то пацієнти мають перебувати під контролем кардіолога у зв'язку з ризиком виникнення порушень ритму. Тампонада серця, зумовлена випотом у порожнину перикарда чи компресією перикарда, може потребувати проведення резекції частини перикарда [7].

Хірургічне лікування необхідне в разі виникнення серйозних порушень для потоку крові в камерах серця. Описано різні хірургічні техніки операцій на відкритому серці [6]. Методом з вибору є повна резекція пухлини, за необхідності, у поєднанні з реконструктивною операцією [9]. Європейська асоціація дитячих кардіохірургів оприлюднила результати мультицентрового дослідження ранніх і пізніх результатів хірургічного лікування первинних пухлин серця в дітей [8]. Вона проаналізувала 89 випадків первинних пухлин серця в дітей віком від 1 доби до 18 років (середній вік становив 4 місяці), яких лікували в 16 кардіохірургічних центрах Європи за період 1990–2005 рр. У 32 (36%) дітей гістологічно діагностовані рабдоміоми. Повна резекція пухлини проведена 15 (46,9%) пацієнтам, часткова – 14 (43,8%), трансплантація серця виконана 1 (3,1%) дитині. Відомо, що рабдоміома може потенційно регресувати, а хірургічне лікування показане за наявності симптомів. Проте, навіть за відсутності клінічних симптомів, 3 дитини з рабдоміомою були прооперовані, оскільки під час проведення ЕХОКГ виявлені загрозливі для життя зміни. Навіть, якщо можна було в тих випадках чекати на регресію пухлини, хірургічне лікування обране з профілактичною метою, для запобігання потенційним тумор-асоційованим смертельним ускладненням, таким як суттєві недостатність або стеноз клапанів серця чи магістральних судин, шлуночкові аритмії. При 10-літньому спостереженні не виявлено рецидиву рабдоміоми після її часткової резекції, що підтверджує ефективність цього методу хірургічного лікування. Трансплантація серця проведена одній дитині з масивною рабдоміо-

мою. У цьому випадку виявлена менша тривалість життя ($P=0,006$) порівняно з частковою резекцією пухлини. Тому у всіх можливих випадках необхідно надавати перевагу резекції рабдоміоми. Не виявлено істотної різниці щодо смертності та поопераційних ускладнень після повної і часткової резекції пухлини. Поопераційні ускладнення відмічені у 10 (31%) пацієнтів: синдром зниженого серцевого викиду лівого шлуночка, аритмії, пневмоторакс, випіт у плевральну і порожнину перикарда, травмування діафрагмального нерва. Не встановлено зв'язку між наявністю клінічних симптомів до хірургічного лікування рабдоміоми (аритмії, серцева недостатність, порушення гемодинаміки) і більшою частотою післяопераційних ускладнень чи летальністю. Одночасна корекція супутньої вади серця не підвищує ризику хірургічної смертності і поопераційних ускладнень у подальшому. В поопераційному періоді померла одна дитина. Таким чином, поопераційна смертність становила 3,1% [8].

Далі наведено **клінічний випадок** пацієнта з рабдоміомою правого шлуночка, асоційованою з тетрадою Фалло.

Максим П. народився від III вагітності (термін гестації – 37 тижнів), II фізіологічних пологів. II вагітність у матері завершилася самовільним раннім викиднем. Вага при народженні – 2950 г, зріст – 50 см. Вроджена вада серця і пухлина правого шлуночка діагностована пренатально на 35-му тижні вагітності. Після народження дитина відразу переведена до відділення реанімації новонароджених КЗ «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» для постнатального підтвердження діагнозу і обрання тактики подальшого лікування.

Стан дитини розцінений як середньо важкий, стабільний. Периоральний ціаноз, SpO_2 – 94%, частота дихальних рухів – 40/хв. Аускультативно в легенях пуерильне дихання. Серцеві тони ритмічні, систолічний шум по лівому краю грудини 3/6. Частота серцевих скорочень – 134/хв, артеріальний тиск – 86/40 мм рт. ст. Пульсація на периферичних артеріях чітка. Печінка пальпується по краю реберної дуги. Набряків не виявлено.

Рентгенографія органів грудної клітки. Легеневий рисунок збережений. Тінь серця не збільшена, КТІ – 52%.

ЕКГ. Ритм синусовий, 135/хв, правограма. PQ – 0,1 с, QT – 0,3 с. Гіпертрофія правого шлуночка, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

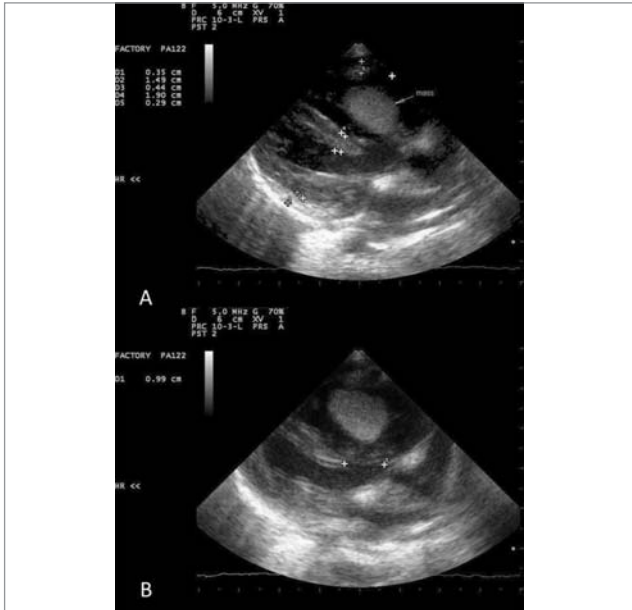


Рис. 1. А. Ехокардіографічне зображення у новонародженого. Рабдоміома 1,7х1,2 см передньої стінки правого шлуночка, підаортальний дефект міжшлуночкової перетинки. В. Ехокардіографічне зображення у віці двох років: без динаміки

ЕхоКГ (рис. 1). КДР лівого шлуночка — 1,5 см. Гіпертрофія правого шлуночка, КДР — 1,9 см, систолічний тиск у правому шлуночку — 37 мм рт. ст. На передній стінці правого шлуночка — рабдоміома 1,2х1,7 см. Мінімальна тристулкова недостатність із градієнтом тиску на хвилі регургітації — 26 мм рт. ст. Підаортальний дефект міжшлуночкової перетинки — 1,0 см. Висхідна аорта — 1,6 см, декстрапозиція. Кровотік у черевній аорті пульсуючий. Підкла-

панний та клапанний стеноз легеневої артерії з градієнтом тиску — 36 мм рт. ст. Стулки клапана легеневої артерії потовщені, діаметр отвору — 0,4 см. Стовбур легеневої артерії — 0,9 см, гілки — по 0,5 см. Фракція викиду — 70%.

Упродовж півтора року хлопчика спостерігав кардіолог. У фізичному та психомоторному розвитку дитина не відставала від ровесників. Двічі хворіла на гострі респіраторні захворювання. Враховуючи, що у 75% дітей із рабдоміомою серця в подальшому діагностують туберозний склероз, і з метою виключення характерних змін у головному мозку, в однорічному віці дитині проведено МРТ головного мозку — патологічних змін не виявлено. За час спостереження розміри рабдоміоми передньої стінки правого шлуночка не зменшилися, зріс градієнт тиску на легеневій артерії до 120 мм рт. ст. Дитину скеровано до кардіохірургічного центру для проведення хірургічної корекції вродженої вади серця. Розуміємо, що буде проведено повну корекцію тетради Фалло. Але найбільшу цікавість викликає «доля рабдоміоми передньої стінки правого шлуночка». Відомо, що рабдоміоми серця з часом регресують, і за відсутності порушень гемодинаміки кардіологи лише спостерігають за такими дітьми. За даними ЕхоКГ, ця рабдоміома не має гемодинамічного значення, але чи зважатиме на це кардіохірург при проведенні корекції тетради Фалло?

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Auriti A, Pandozi C, Altamura V et al. (2007). Transthoracic echocardiography-guided biopsy of a right ventricular mass. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 8: 274—276.
2. Beroukhim RS, Prakash A, Valsangiacomo Buechel ER et al. (2011). Characterization of Cardiac Tumours in Children by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. A Multicenter experience. *J of American College of Cardiology*. 59 (10): 1044—1054.
3. Holley DG, Martin G.R, Brenner JI et al. (1995). Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *JACC*. 26 (2): 516—520.
4. Isaacs HJ. (2008). Fetal hydrops associated with tumours. *Am J Perinatol*. 25: 43—68.
5. Isaacs HJ. (2008). Perinatal (fetal and neonatal) tuberous sclerosis: a review. *Am J Perinatol*. 26 (10): 755—760.
6. Jutley RS, Melham N, Skinner H et al. (2008). Unusual case of two synchronous intracavitary primary cardiac tumors. *Ann Thorac Surg*. 85: 1086—1087.
7. Kong PK, Theodorou S, Beran E, et al. (2007, Nov 29). Primary cardiac undifferentiated sarcoma of the right atrium presenting with cardiac tamponade. *Cardiovasc Pathol*. [Epub ahead of print].
8. Padalino MA, Vida VL, Boccuzzo G et al. (2012). Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European congenital heart surgeons association study. *Circulation*. 126: 22—30.
9. Rodriguez-Ortega MF, Jacobo-Valdivieso EJ, Flores-Calderon O et al. (2007). Papillary cardiac fibroelastoma. An unusual presentation. *Circulation*. 75: 293—296.
10. S'anchez AA, Insa AB, Carrasco MJ et al. (2008). Primary cardiac tumors in infancy. *An. Pediatr (Barc)*. 69: 15—22.
11. Tai P, Yu E. (2009). Cardiac Tumours. *J of Oncology*. 59 (1): 1—8.
12. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, Parsons JM, De Giovanni JV. (2007). Cardiac tumors in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2: 11.

Сведения об авторах:

Авраменко Ирина Юрьевна — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского НМУ имени Д. Галицкого.

Адрес: г. Львов, ул. Любинская, 103/83; тел. +38 (0322) 629-494.

Статья поступила в редакцию 05.01.2018 г.

UDC 616.12-007-053.1:616-006.03

I.Y. Avramenko

Rare combination of a congenital heart defect with a heart rhabdomyoma

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):92-97; doi 10.15574/PP.2018.73.92

Heart tumors are extremely rare in the pediatric population. Rhabdomyoma is a tumor that occurs most often and is about 35.9–89% of heart tumors in child. Literature review and difficult to diagnose clinical case of the patient with right ventricular rhabdomyoma associated with the tetralogy of Fallot is presented in this article.

Key words: Tetralogy of Fallot, congenital heart disease, heart tumor, heart rhabdomyoma, children.

Рідкісне поєднання вродженої вади серця з рабдоміомою серця

І.Ю. Авраменко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Пухлини серця досить рідко зустрічаються в дітей. Рабдоміома є пухлиною, яка діагностується найчастіше і становить близько 35,9–89% пухлин серця в дитячому віці. У роботі наведено огляд літератури та описано складний для діагностики випадок пацієнта з рабдоміомою правого шлуночка і тетрадою Фалло.

Ключові слова: пухлини серця, рабдоміома серця, діти.

Heart tumors are extremely rare in the pediatric population. Mostly these are benign tumors that are localized in the cavities of the heart, the myocardium or the pericardium. According to the autopsy incidence of primary tumors of the heart and the pericardium in children of different ages is 0.0017% – 0.28%. Despite the fact that Von Recklinghausen first described a heart rhabdomyoma in 1862, by that time you can find not so many reports on heart tumors in children [1]. Even less is known about heart tumors in the fetal period [2, 3]. In 1982 De Vore and others all first diagnosed a tumor prenatal heart. In the embryonic period the frequency of heart tumors is 0.14% [1]. G. Holley and colleagues analyzed the outcomes of 14,000 fetus echocardiograms [4]. Heart tumors were diagnosed in 19 fetuses (0.14%). Indications for this survey were mostly change during obstetric ultrasound, diabetes in pregnancy, fetal cardiac arrhythmias of a fetus, as well as tuberous sclerosis of a mother or in an anamnesis. Taking into consideration the reduction in the incidence of heart tumors in children after birth, the authors supposed that fetal heart tumors are mostly benign, and thus they may reduce in size or disappear during the intrauterine development. After the birth almost 50% of heart tumors are exposed according to echocardiography regression. A half of these tumors disappear completely and a half of those ones is a partial involution.

The clinical manifestation of heart tumors depends on their size, location and quantity. The tumors of a small size located in one of the ventricles can be asymptomatic. Infiltration of tumor infarction leads to severe heart failure and death.

The tumors of a large size, which are in the cavity of the heart, can cause obstruction of the flow.

Hemodynamic disorders in the presence of obstruction of the outflow tract of a ventricular are considered significant when peak systolic pressure gradient exceeding 50 mmHg. Large tumors can reduce the amount of ventricular cavity and thereby reduce emissions of the function, which eventually leads to heart failure, even without constriction incoming or outgoing path. 21.3% of patients with tumors have with concomitant cardiac abnormalities [5].

According to the Association of European multicenter study of children's cardiac surgeons a tumor is observed in 73% of children with heart tumors and 23% are multiple tumors. Instead prenatally ratio is almost 1:1 [13]. The vast majority of cardiac tumors in childhood is localized intracardial (82%) and only 14.6% – extracardial. Approximately 20% of tumors are combined with other cardiac abnormalities [5].

Most tumors of the heart are the cause arrhythmias. As a result of involvement in the pathological process of conducting system of heart arrhythmias occur. All kinds of atrioventricular block over-ventricular and ventricular paroxysmal tachycardia, Tachy-Brady syndrome and syndrome of a sudden death are described due to the ventricular fibrillation. Effusion into the cavity of the pericardium can cause cardiac tamponade. In coronary artery occlusion, myocardial ischemia children complain of pain in the heart. Tricuspid valve stenosis due to a tumor is accompanied by cyanosis in infants.

Rhabdomyoma is a tumor that occurs most often and is about 35.9–89% of heart tumors in children [5]. It is observed a relation between tumors' histotypes distribution and the age of a child. Prevalence of a rhabdomyoma is the

greatest in the first quarter of a childhood and as a result the rhabdomyoma is often described in infants or even in fetuses while prenatal echocardiographic examination of pregnant women. This suggests that these tumors are congenital etiology. Rhabdomyoma can be localized in the atria or a free wall of ventricles, but the most often they occur in the interventricular septum. The tumor has no pedicle and 50% rhabdomyomas grow in the cavity of the heart chambers. Mostly rhabdomyomas are multiple and homogeneous echogenicity at the echocardiography. Within 1977–2007 S. Andres, I. Albert, C. Moreno and colleagues have observed 27 primary heart tumors in infants that were met with equal frequency in both boys and girls. Using echocardiography rhabdomyoma was diagnosed in 20 (74%) patients. In 13 (48%) patients with heart rhabdomyoma there was eventually spontaneous regression of the tumor. And in 15 (75%) children with rhabdomyoma it was later diagnosed with tuberous sclerosis [6]. The report of the European Children Cardiosurgeons Association indicated that 10 (11%) of 89 patients were diagnosed with tuberous sclerosis [5]. Instead, under the results of the epidemiological study tuberous sclerosis occurs in 0.017% of newborns. Moreover in children more often than in adults, there is rhabdomyoma with tuberous sclerosis. The connection between the heart rhabdomyoma and tuberous sclerosis was established long ago. In 1992 there were specified new criteria of tuberous sclerosis diagnostics. Detection of multiple heart rhabdomyomas in intrauterine or in early childhood is sufficient to establish this diagnosis and now it is considered an early marker of tuberous sclerosis. But most single heart rhabdomyomas are also connected with tuberous sclerosis. However, during the 8-year follow-up G. Holley and colleagues found no signs of tuberous sclerosis in any child with only heart rhabdomyoma [4].

Rhabdomyoma diagnostics as well as of other tumors of the heart is carried out using visualizing methods. History of cardiac imaging goes back to 1895 when it was invented X-rays. Soon, in 1919 Danzer described cardio-thoracic index (CTI). However, standard chest radiography may not detect changes in tumors of the heart. Sporadically there is calcification of the tumor, often in the case of rhabdomyoma or lipoma. Pericardial effusion into the cavity as the only sign of a heart tumor is described rhabdomyoma in children with heart failure and in the right atrium sarcoma [7].

The method of choice, which makes it possible to identify tumors of the heart, is echocardiography. First a tumor of the heart was diagnosed by means of echocardiography by Shattenberg in 1968. Modern echocardiography often provides us with sufficient data regarding a tumor in the heart, its location, size, mobility and the relationship with the anatomical structures. Especially transesophageal echocardiography which allows to visualize the details of heart chambers, since the ultrasound beam passes lungs, bones and muscles. The large right ventricular tumors are available for biopsy under control of transthoracic echocardiogram [8].

MRI is widely used in the clinic only since the 80s of the last century. Using scientific development and improvement of the magnetic resonance examination provide specific information about the morphology and function of the heart, assessment of the blood flow through the chambers and valves, and go far beyond what can be seen through other methods of the heart imaging as far as a magnet and radio-frequency technology can be useful in the definition of a tissue. An international team of experts working in the pediatric radiological diagnostic centers has conducted a retrospective multicenter study of the results of MRI of the heart in children. There were analyzed the images of 78 children aged up to 18 years (at the time of MRI an average age was 3 years) from 15 centers in 4 countries. The aim of the study was to establish MRI criteria for histologically different tumors of the heart in children. Experts, who did not know a histological diagnosis, put the correct diagnosis based on MRI images in 97% of cases. Moreover, the following characteristics of a tumor were described namely: a size; localization; the presence of pleural effusion or effusion in the pericardial cavity; hemodynamic disorders caused by a tumor; MRI signal characteristics of a tumor tissue (homogeneous – heterogeneous, limited – infiltrated) [9]. So where exactly is not possible to determine the type of a tumor with echocardiography, MRI of the heart is essential for the differentiation of benign and malignant tumors. In the third part of cases CT and MRI help to find out the exact location of a tumor and its relationship with the surrounding structures.

Treatment and tactics of patients with a heart rhabdomyoma include observation and symptomatic treatment, resection of a tumor. As the heart rhabdomyoma in children is a benign tumor, patients must be under the control of a cardiolo-

gist because of the risk of arrhythmias. Cardiac tamponade caused by pericardial effusion in the cavity or pericardium compression may require resection of a part of the pericardium [10].

Surgical treatment is necessary in case of serious disturbances to the flow of blood in the chambers of the heart. It is described various surgical techniques of an open heart [11]. The method of a choice is the complete resection of a tumor, if necessary in conjunction with reconstructive surgery [12]. The European Association of Children's Heart Surgeons has announced the results of the multicenter study of early and late results of surgical treatment of primary cardiac tumors in children [5]. It is analyzed 89 cases of primary heart tumors in children aged 1 day up to 18 years (an average age is 4 months) who were treated in the 16 cardiac centers in Europe for the period from 1990 to 2005. In 32 (36%) ones it was histologically diagnosed a rhabdomyoma. Complete tumor resection was held for 15 (46.9%) patients, partial one – for 14 (43.8%) ones, the heart transplantation was performed for one (3.1%) child. It is known that a rhabdomyoma can potentially regress, and surgical treatment is indicated in the presence of symptoms. However, even in the absence of clinical symptoms three children with the rhabdomyoma were operated as during echocardiography it was discovered life-threatening changes. Even if it was possible in those cases to wait for the regression of the tumor, surgery was chosen as a prophylactic measure to prevent potential tumor-associated fatal complications such as significant failure or stenosis of the heart's valves or great vessels, ventricular fibrillation. Within the 10-year observation it was not found the rhabdomyoma recurrence after its partial resection that confirmed the efficiency of this method of surgical treatment. Heart transplantation was performed for one child with a massive rhabdomyoma. In this case, lower life expectancy was observed ($P=0.006$) in comparison with a partial resection of the tumor. Therefore, preference should be given a rhabdomyoma resection in all possible cases. There is no significant difference in mortality and post-operation complications after full and partial resection of the tumor. Post-operation complications were observed in 10 (31%) patients namely: the syndrome of low cardiac output of the left ventricle, arrhythmias, pneumothorax, pleural effusion in the cavity and the pericardium, phrenic nerve injury. It was found no connection between the presence of clinical symptoms and surgical treatment of a

rhabdomyoma (arrhythmia, heart failure, violations hemodynamics), and greater frequency of post-operative complications or mortality. Simultaneous correction of a concomitant heart disease does not increase the risk of surgical mortality and postoperative complications in the future. In the postoperative period one child died. So, postoperative mortality is 3.1% [5].

We want to offer you a clinical case of a patient with right ventricular rhabdomyoma associated with the tetralogy of Fallot.

Maksym P. was born from the third pregnancy (gestation period of 37 weeks), the second physiological delivery. The second pregnancy of the mother ended with the early spontaneous abortion. A weight at birth was 2950 g and a height was 50 cm. a congenital heart defect and a right ventricular tumor were diagnosed prenatally at the 35th week of pregnancy.

After the birth the child was immediately transferred to the neonatal intensive care unit at Lviv Regional Children's Hospital «ОСНМАТДЫТ» to confirm the postnatal diagnosis and to solve tactics further treatment.

The child's condition is regarded as mid-poor and stable. Peryoral cyanosis, SpO₂ 94%, the frequency of 40 breaths/min. Auscultatory puerylne breathing in the lungs. Cardiac tones are rhythmic, systolic murmur to the left of the sternum 3/6. The heart rate of 134/min, blood pressure is 86/40 mmHg. Pulsation in the peripheral arteries is clear. The liver is palpable on the costal arch. There are no edemas.

X-ray of the chest. Pulmonary figure is saved. A shadow of the heart is not enlarged, CTI 52%.

ECG. Sinus rhythm, 135/min, dextrogram. PQ 0,1 c, QT 0,3 c. Right ventricular hypertrophy, incomplete His' right bundle branch block.

Echocardiography (Fig. 1). The end-diastolic size of the left ventricle is 1.5 cm. Right ventricular hypertrophy, the end-diastolic size is 1.9 cm, the systolic pressure in the right ventricle of 37 mmHg. On the front wall of the right ventricle is visualized a rhabdomyoma 1.2x1.7 cm. Minimum three-leaved failure of the pressure gradient in the wake of 26 mmHg regurgitation. A sub-aortic defect of the interventricular septum is 1.0 cm. The ascending aorta is 1.6 cm, dextroposition. A blood flow in the abdominal aorta is pulsatile. A subvalvular and valvular stenosis of the pulmonary artery with the pressure gradient of 36 mmHg. Valve flaps of the pulmonary artery are thickened, the hole of 0.4 cm diameter. The trunk of the pulmonary artery is 0.9 cm, branches of 0.5 cm. EF 70%.

The boy has been observed by the cardiologist for a half year. As far as physical and psycho-motor development is concerned he was not behind others of the same age. He had acute respiratory infections twice. Taking into consideration that 75% of children with heart rhabdomyoma subsequently diagnosed with tuberous sclerosis and in order to exclude the characteristic changes in the brain in the age of one year the child had the brain MRI – the pathological changes were not found. During the observation the rhabdomyoma size of the anterior wall of the right ventricle have not changed, the pressure gradient at the pulmonary artery increased to 78 mm Hg and the child was sent to the cardiac center to get the surgical correction of the congenital heart defect. We understand that it will be performed the full correction of the tetralogy of Fallot. But the greatest interest of us is caused by «a destiny of the rhabdomyoma of the anterior wall of the right ventricle.» It is known that heart rhabdomyomas eventually regress and in case there is no abnormality in hemodynamics cardiologists only observe such children. Under the echocardiography this

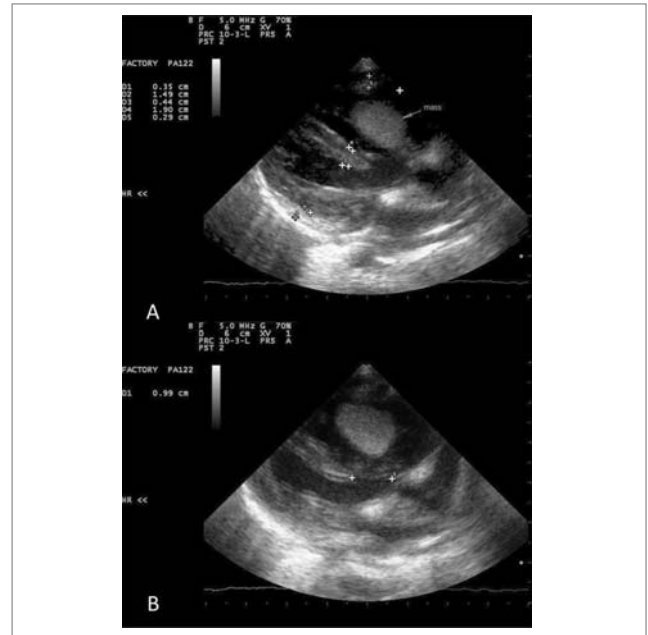


Fig. 1. Ultrasound image of a rhabdomyoma of the right ventricle

rhabdomyoma has no hemodynamic sense, but will a cardiologist consider this while performing correction of the tetralogy of Fallot?

REFERENCES

1. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, et al. (2007). Cardiac tumors in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2: 11.
2. Isaacs HJ. (2008). Fetal hydrops associated with tumours. *Am J Perinatol.* 25: 43–68.
3. Isaacs HJ. (2008). Perinatal (fetal and neonatal) tuberous sclerosis: a review. *Am J Perinatol.* 26(10): 755–60.
4. Holley DG, Martin GR, Brenner JI et al. (1995). Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *JACC.* 26(2): 516–20.
5. Padalino MA, Vida VL, Boccuzzo G et al. (2012). Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European congenital heart surgeons association study. *Circulation.* 126: 22–30.
6. Sanchez AA, Insa AB, Carrasco Moreno JI et al. (2008). Primary cardiac tumours in infancy. *An Pediatr (Barc).* 69: 15–22.
7. Tai P, Yu E. (2009). Cardiac Tumours. *J of Oncology.* 59(1): 1–8.
8. Auriti A, Pandozi C, Altamura V et al. (2007). Transthoracic echocardiography-guided biopsy of a right ventricular mass. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 8: 274–276.
9. Beroukhim RS, Prakash A, Buechel ERV et al. (2011). Characterization of Cardiac Tumours in Children by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. A Multicenter experience. *J of American College of Cardiology.* 59(10): 1044–1054.
10. Kong PK, Theodorou S, Beran E et al. (2007). Primary cardiac undifferentiated sarcoma of the right atrium presenting with cardiac tamponade. *Cardiovasc Pathol.* 29.
11. Jutley RS, Melham N, Skinner H et al. (2008). Unusual case of two synchronous intracavitary primary cardiac tumours. *Ann Thorac Surg.* 85: 1086–1087.
12. Rodriguez-Ortega MF, Jacobo-Valdivieso EJ, Flores-Calderon O et al. (2007). Papillary cardiac fibroelastoma. An unusual presentation. *Cir.* 75: 293–296.

О.К. Слепов, М.В. Пономаренко, О.С. Скиба, О.Г. Шипот

Успішна лапароскопічна гемінефруретеректомія у дівчинки з термінальним уретерогідронефрозом верхнього сегмента правої подвоєної нирки з ектопією устя сечоводу

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):103-107; doi 10.15574/PP.2018.74.103

Кількість природжених вад розвитку у світі щороку збільшується. Одне з перших місць посідають вади розвитку сечовидільної системи. Подвоєння нирок і сечоводів зустрічається з частотою 1 випадок на 125–150 новонароджених, частіше у дівчат, і у 20–40% випадків є двобічним. Буває повним (ureter duplex) і неповним (ureter fissus). Часто перебігає безсимптомно і діагностується випадково або лише після появи різноманітних ускладнень. Описано клінічний випадок успішної лапароскопічної гемінефруретеректомії в дівчинки з природженою вагою розвитку сечовидільної системи: повним подвоєнням правої нирки з ектопією устя сечоводу в зовнішні статеві органи та постійним нетриманням сечі. Після мініінвазивного радикального оперативного втручання дитина одужала.

Ключові слова: природжена вада розвитку, термінальний уретерогідронефроз, лапароскопічна гемінефруретеректомія, подвоєння нирки, ектопія, сечовід, нетримання сечі.

Successful laparoscopic heminephrurerectomy in a girl with terminal ureterohydronephrosis of the upper segment of the right double kidney with ectopic ureteric orifice

O.K. Slipov, M.V. Ponomarenko, O.S. Skyba, O.G. Shypot

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

The number of congenital malformations in the world is increasing every year. One of the first places occupies by the congenital malformation of the urinary system. The incidence of kidney and ureter duplication is 1:125–150 of live-birth newborns, more often in girls, and in 20–40% of cases is bilateral. It can be complete (ureter duplex) and incomplete (ureter fissus). It has often asymptomatic course and is diagnosed accidentally or only after the manifestation of various complications. A clinical case of successful laparoscopic heminephrurerectomy in a girl with a congenital malformation of the urinary system is described, namely the right kidney complete duplication with ectopic ureteric orifice in the external genital organs and permanent urinary incontinence. The child recovered after minimally invasive radical surgery.

Key words: congenital malformation, terminal ureterohydronephrosis, laparoscopic heminephrurerectomy, kidney duplication, ectopia, ureter, urinary incontinence.

Ключові слова: бронхіальна астма, інтерлейкіни-4 та 6, діти.

Успешная лапароскопическая геминефруретеректомия у девочки с терминальным уретерогидронефрозом верхнего сегмента правой удвоенной почки с эктопией устья мочеточника

А.К. Слепов, М.В. Пономаренко, А.С. Скиба, О.Г. Шипот

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

Количество врожденных пороков развития в мире ежегодно увеличивается. Одно из первых мест занимают пороки развития мочевыделительной системы. Удвоение почек и мочеточников встречается с частотой 1 случай на 125–150 новорожденных, чаще у девочек, и у 20–40% случаев является двусторонним. Бывает полным (ureter duplex) и неполным (ureter fissus). Часто протекает бессимптомно и диагностируется случайно или только после появления различных осложнений. Описан клинический случай успешной лапароскопической геминефруретеректомии у девочки с врожденным пороком развития мочевыделительной системы: полным удвоением правой почки с эктопией устья мочеточника в наружные половые органы и постоянным недержанием мочи. После миниинвазивного радикального оперативного вмешательства ребенок выздоровел.

Ключевые слова: врожденный порок развития, терминальный уретерогидронефроз, лапароскопическая геминефруретеректомия, удвоение почки, эктопия, мочеточник, недержание мочи.

Вступ

Кількість природжених вад розвитку у світі щороку збільшується. Одне з перших місць посідають вади розвитку сечовидільної системи. Подвоєння нирок і сечоводів зустрічається з частотою 1 випадок на 125–150 новонароджених, частіше у дівчат, і у 20–40% випадків є двобічним [4, 10]. Буває повним (ureter duplex) і неповним (ureter fissus). При повному подвоєнні колекторної системи кожний із сечоводів впадає в сечовий міхур окремими устями, причому устя верхнього сечоводу, за законом Вейгера–Мейера, розміщується дистальніше устя нижнього і часто, особливо в дівчаток, може бути ектопованим екстравезикально (поза сечовим міхуром) [2]. Воно може перебі-

гати безсимптомно і діагностуватися на ультразвуковому дослідженні (УЗД) нирок випадково або ж реалізуватися у вигляді інфекції сечовидільних шляхів. Саме інфекція сечових шляхів є загальною особливістю цієї аномалії в пацієнтів будь-якого віку [1]. Виникає вона в разі дублювання та ектопії сечоводу, які можуть бути пов'язані як із рефлюксом, так і з обструкцією сечових шляхів.

У дітей найчастішими причинами природжених обструктивних уропатій є гідронефроз, уретерогідронефроз і подвоєння сечовидільних шляхів, з обструктивним варіантом уродинаміки. Тривала обструкція приводить до застою сечі, збільшення тиску на навколишні тканини, порушення їх кровопостачання і, як наслідок,

знижує функцію нирки, аж до розвитку хронічної ниркової недостатності.

У більшості випадків обструктивні уропатії діагностуються антенатально, однак у багатьох пацієнтів вони виявляються в постнатальному періоді при комплексному урологічному обстеженні сечовидільної системи (екскреторна урографія, мікційна цистографія, УЗД нирок) лише після повторних епізодів маніфестації інфекції сечових шляхів [6].

Клінічне значення подвоєння нирок полягає в тому, що в 10–25% випадків воно поєднується з іншими аномаліями сечовидільної системи, такими як: гідронефроз, мегауретер, міхурно-мисковий рефлюкс, різні варіанти ектопії устя сечоводів. У майбутньому це призводить до розвитку вторинного пієлонефриту, гідронефротичної трансформації одного із сегментів нирки, її зморщування та втрати функції. Стійкі порушення уродинаміки потребують ранньої хірургічної корекції вади розвитку сечовидільної системи. Це дає змогу знизити частоту рецидивів пієлонефриту і сприяє збереженню функції нирок.

Ектопія сечоводу — природжена аномалія розвитку сечовидільної системи, яка характеризується відкриттям устя сечоводу поза трикутником Льюїса сечового міхура. Зустрічається з частотою 1 випадок на 1500–2000 новонароджених. Буває одно- чи двобічною, інтра- чи екстравезикальною. У 80% випадків ектопія сечоводу поєднується з його подвоєнням і, не так часто, може поєднуватися з подвоєнням нирки чи іншими аномаліями. У дівчаток ектопія устя сечоводу зустрічається в 4–10 разів частіше, ніж у хлопчиків. Найчастіше ектоповане устя сечоводу відкривається в уретру, прісінок піхви або піхву, шийку матки, у хлопчиків — у задню уретру, сім'яні пухирці, простату [1]. При екстравезикальній ектопії устя сечоводу в дівчат клінічно спостерігається мимовільне, крапельне підтікання сечі на тлі збережених не порушених мікцій [7]. Крім того, можуть відмічатися явища вульвіту, кольпіту, подразнення шкіри промежини внаслідок постійного контакту із сечею (сечовий дерматит).

Складність діагностики такої патології полягає в тому, що не завжди її можна запідозрити чи виявити класичними методами обстеження. Так, УЗД нирок дає змогу побачити подвоєння нирок, виявити гідронефроз, зміни товщини паренхіми нирки (відсутність чашечки верхнього полюса, стоншення кіркового шару), однак не дає нам інформації стосовно ектопії сечоводу [2].

Мікційна цистографія дає змогу визначити аномальне місце впадіння сечоводу в сечовий міхур, діагностувати міхурно-мисковий рефлюкс та, на жаль, не інформативна при екстравезикальній формі ектопії сечоводу.

Внутрішньовенна урографія дає змогу візуалізувати хід сечоводу і його місце впадіння в сечовий міхур, однак її недоліком є те, що через гіпоплазію або аплазію ниркової тканини не завжди вдається законтрастувати верхній полюс зміненої нирки.

Спектр оперативних втручань для лікування патологічних станів при подвоєнні верхніх сечових шляхів включають операції, після яких зберігається функціонуючий сегмент нирки (уретероцистоанастомоз, гемінефруретеректомія, пієлопієлоанастомоз чи уретероуретероанастомоз), так і нефректомію [3, 4, 11]. Нефункціонуючий верхній сегмент подвоєної нирки з ектопією устя сечоводу є показанням до верхньої гемінефруретеректомії [8, 9, 10]. Хірургічне лікування може бути як відкритим, так і лапароскопічним.

Наводимо **клінічний випадок** успішного хірургічного лікування дівчинки з природженою вадою розвитку сечовидільної системи: термінальним уретерогідронефрозом верхнього сегмента правої подвоєної нирки з ектопією устя сечоводу в зовнішні статеві органи та постійним нетриманням сечі.

У відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України» звернулися батьки 3-річної дитини М. зі скаргами на постійне нетримання сечі дитини, періодичні запальні зміни в аналізах сечі. Зі слів матері, така ситуація в дитини зберігається з народження. В анамнезі — 4 епізоди перенесеної інфекції нижніх сечових шляхів. З цього приводу батьки дівчинки неодноразово зверталися по медичну допомогу за місцем проживання. У ході урологічних обстежень встановлено діагноз «Природжена вада розвитку сечовидільної системи, подвоєння правої нирки, нейрогенний гіпоректорний сечовий міхур, вторинний хронічний пієлонефрит». На тлі гіпертермії та запальних змін в аналізах сечі дівчинка неодноразово отримувала антибактеріальну та уросептичну терапію. У зв'язку з виділеннями із зовнішніх статевих шляхів дівчинку консультовано дитячим гінекологом, діагностовано вульвіт, бажаного ефекту від лікування не виявлено.



Рис. 1. Мікційна цистограма дівчинки М., 3 роки. Змін не виявлено

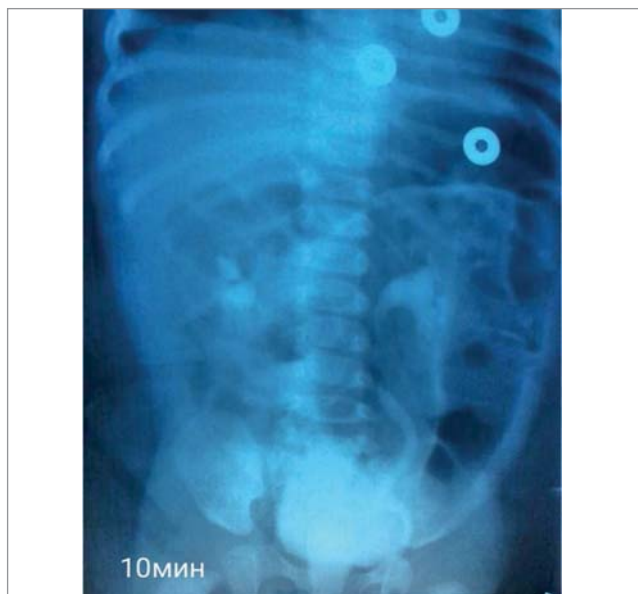


Рис. 2. Екскреторна урограма дитини М., 3 роки. Знижена функція правої подвоєної нирки

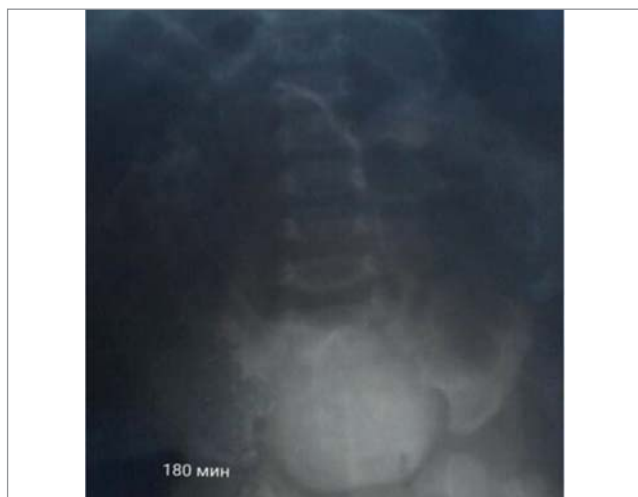


Рис. 3. Екскреторна урограма тієї ж дитини. Відсутність контрастування верхнього полюса правої подвоєної нирки



Рис. 4. Магнітно-резонансна томографія дитини М., 3 роки. Розширення та хід ектопованого сечоводу правої подвоєної нирки

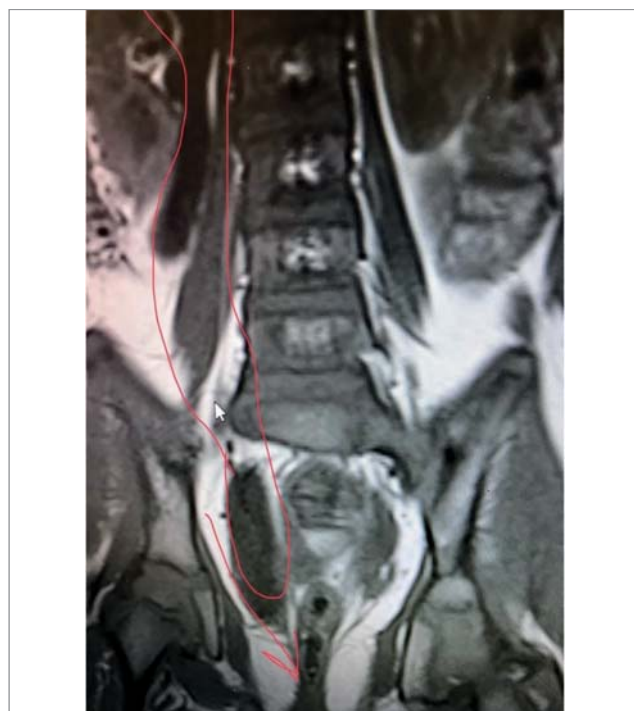


Рис. 5. Магнітно-резонансна томографія тієї ж дитини. Ектопія устя сечоводу в присінок піхви

Прийнято рішення провести дитині комплексне урологічне обстеження сечовидільної системи. На УЗД органів заочеревинного простору виявлено критичне стоншення ниркової паренхіми верхнього полюса, кістозне розширення краніальної частини подвоєної чашково-мискової системи. Сечовід, який її дронує, розширений практично в усіх відділах, до 12–13 мм.

За даними мікційної цистографії, сечовий міхур округлої форми, без ознак нейрогенності та міхурово-мискового рефлюксу (рис. 1).

Також виконано цистоскопію, на якій візуалізовано звичайні устя двох сечоводів у межах трикутника Льєто. У загальних аналізах сечі виявлено періодичну лейкоцитурію на все поле зору.

Під час екскреторної урографії виявлено відсутність функції та контрастування верхнього сегмента правої подвоєної нирки, на 10, 90 і 180-й хвилини дослідження (рис. 2 та 3).

У дівчинки запідозрено екстравезикальну форму ектопії устя сечоводу в статеві органи на тлі повного подвоєння правої нирки. Враховуючи складність та мультиваріантність цієї патології, з метою встановлення точного діагнозу дитину скеровано на проведення магнітно-резонансної томографії органів заочеревинного простору та органів малого тазу. Діагностовано природжену ваду розвитку сечовидільної системи: подвоєння чашково-мискової системи правої нирки, подвоєння сечоводу правої нирки, з гідрокалікозом верхніх чашечок і його екстазією від краніального відділу правої нирки і до впадіння в присінок піхви (рис. 4 та 5).

Для лікування дитини та збереження функції правої нирки вирішено провести лапароскопічну гемінефруртеректомію і видалити нефункціонуючий верхній сегмент правої подвоєної нирки, з частиною ектопованого сечоводу.

На операційному столі положення дитини — на спині, з валиком під попереком. Чотири 5-міліметрові порти розміщено як при лапароскопічній пієлопластиці. Після виділення ниркової ніжки, коагуляції (кліпуванні) і пересічення полюсних судин, біполярною коагуляцією, по демаркаційній лінії, проведено резекцію нефункціонуючого сегмента нирки, без ушивання ниркової рани. Ділянку резекції нирки герметизовано гемостатичним матеріалом Серджісел (Surgicel). Ектопований сечовід виділявся в напрямку до сечового міхура і в середній третині був перев'язаний ниткою Етібонд 3/0, пересічений і видалений. Увесь матеріал скеровано на патогістологічне дослідження. Для дренажу заочеревинного простору використано ПХВ дренаж № 8 (за шкалою Шар'єр), який заведено до ділянки резекції нирки. Тривалість операції становила 120 хвилин. Інтраопераційних ускладнень у дитини не було, крововтрата мінімальна, в об'ємі 25–30 мл.

У післяопераційному періоді дівчинка почувалася задовільно. Після контрольного УЗД органів заочеревинного простору і відсутності виділень по дренажу, через 1 добу після операції

його видалено. Дитину виписано з клініки на 3-тю добу після операції. Антибактеріальну терапію проведено протягом 7 днів антибіотиками цефалоспоринового ряду. Слизові виділення зі статевих шляхів припинилися через 1,5 тижня.

При повторному огляді дівчинки через 3 та 6 місяців нетримання сечі відсутнє, виділень зі статевих шляхів немає, в аналізах сечі без запальних змін. Дані ультразвукового дослідження нирок у межах діапазону нормативних значень (товщина паренхіми правої нирки — 10 мм).

Серед ускладнень після лапароскопічної гемінефруртеректомії, за даними англомовної літератури, — формування уриноми, внутрішньочеревної гематоми, безсимптомних кіст у ділянці видаленого сегмента нирки, розвиток інфекції сечових шляхів, а також зниження або втрата функції залишеного сегмента нирки [8, 12]. У нашому клінічному випадку таких ускладнень не було.

Дані патогістологічного дослідження видаленого матеріалу: ділянка тканини кіркової зони нирки представлена глибокими, дифузносклеротичними змінами з фіброзом, гіалінозом, облітерацією каналців, перебудовою клубочків. Строма інфільтрована лейкоцитами. Структура мегауретеру частково збережена, вистилка відсутня практично в усіх зрізах, підслизова зона інфільтрована лейкоцитами, з розростанням грануляційної тканини.

Висновки

Багатоваріантність та складність патології нирок і сечоводів, можливість їх ектопії часто зумовлюють малоінформативність традиційних методів обстеження сечовидільної системи. Це створює необхідність застосування високоінформативних методів обстеження (комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії). Слід завжди пам'ятати, що нетримання сечі в дівчаток при збереженні нормальних, не порушених, мікцій може бути наслідком екстравезикальної ектопії додаткового сечоводу. Застосування лапароскопічної техніки дає змогу проводити операції з мінімальною травматизацією пацієнтів, що, своєю чергою, забезпечує гладкий післяопераційний період, ранню дитячу активність, зменшення термінів стаціонарного лікування і найважливіше — позитивний функціональний та косметичний результат.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дольницький ОВ, Галаган ВО, Ромадіна ОВ. (2009). Природжені вади розвитку. Основи діагностики та лікування. Монографія. Київ: 765–771.
2. Иодковский КМ, Ковальчук ВИ, Гринь АИ. (2006). Варианты удвоения почек и мочеточников у девочек и некоторые особенности клинических проявлений и лечения. Журнал ГрГМУ. 2: 48–50.
3. Кочкин АД, Севрюков ФА, Абрамов ДВ. (2012). Первый опыт лапароскопической геминефруретерэктомии при неполном удвоении мочевых путей. Экспериментальная и клиническая урология. 3: 98–100.
4. Логваль АА, Каганцов ИМ, Дубров ВИ. (2017). Малоинвазивная хирургия в лечении патологических состояний при полном удвоении почки у детей (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2.
5. Поддубный ИВ, Файзулин АК, Федорова ЕВ, Толстов КН, Петрова МГ, Малашенко АС. (2014). Оптимизация техники лапароскопической геминефруретерэктомии у детей. Детская хирургия. 5: 12–26.
6. Свечникова Е.В. (2015). Результаты динамического наблюдения детей с врожденными обструктивными аномалиями верхних мочевых путей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Пермь: 21–25.
7. Юшко ЕИ. (2007). Внепузырная эктопия мочеточника у мужчин и женщин. Минск: Урология. 5: 14–18.
8. Esposito C, Varlet F, Patkowski D, Castagnetti M, Escolino M, Draghici IM, Settini A, Savanelli A, Till H. (2015). Laparoscopic partial nephrectomy in duplex kidneys in infants and children : results of an European multicentric survey. Surg Endos. 29 (12): 3469–3476.
9. Gatt J, Murphy IP, Williams JP, Koo HP. (2006). Ureteral Duplications, Ureteral Ectopia and Ureterocele. Emedicine.
10. Gearhart J, Rink R, Mouriquand P. (2010). Pediatric urology, 2nd ed., 2001 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.: 818.
11. Godbole P, Koyle M, Wilcox D. (2014). Pediatric Endourology Techniques Second Edition. Springer — VerlagLondon: 339.
12. Jayram G, Roberts J, Hernandez A, Heloury Y, Manoharan S, Godbole P, LeClair M, Mushtaq I, Gundeti MS. (2011). Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: a multicenter review. J. Pediatr Urol. 7 (3): 272–275.

Сведения об авторах:

Слепов Алексей Константинович — засл. врач Украины, д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Пономаренко Максим Викторович — врач-уролог детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Скиба Александр Степанович — врач-уролог детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Шипот Орест Григорович — врач-хирург детский, выпускник клин. ординатуры отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Статья поступила в редакцию 12.01.2018 г.

XIII КОНГРЕС ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ
«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ»



9-11 жовтня 2018 року в Конгрес-холі «Президент-готелю» (Київ, вул. Госпітальна, 12) відбудеться XIII конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»

Асоціація педіатрів України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут Педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Організаційний комітет запрошує Вас взяти активну участь у роботі XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», який відбудеться в м.Києві 9–11 жовтня 2018 року.

Наукова програма конгресу передбачає лекції провідних вчених з основної тематики наукової програми, доповіді на пленарних та секційних засіданнях, дискусії на симпозіумах та семінарах.

Планується видання матеріалів конгресу і Оргкомітет запрошує бажаючих надіслати тези доповідей.

Наукова програма конгресу передбачає обговорення наступних питань:

- Актуальні питання організації медичної допомоги дітям
- Проблеми розвитку і виховання здорової дитини в сучасних умовах
- Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку
- Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим
- Шкільна педіатрія: Актуальні проблеми адаптації та з школярів
- Новітні технології діагностики, лікування та профілактики соціально-значимих захворювань дитячого віку
- Раціональна фармакотерапія в клінічній педіатрії
- Дитяча інвалідність: Медичні, педагогічні та соціальні аспекти
- Екологічні проблеми та дитяча екопатологія в сучасних умовах
- Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації
- Дотримання прав дитини та проблеми соціальної педіатрії на сучасному етапі
- Актуальні питання підготовки лікарів в області педіатрії на сучасному етапі розвитку суспільства
- Історичні аспекти розвитку педіатрії

<http://www.pcongress.org.ua>

УДК 616.132-007.271-053.31-089.844

Є.М. Чорненко, А.В. Максименко, А.К. Куркевич

Безпосередні і віддалені результати хірургічної аортальної вальвулопластики у дітей до року

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):108-111; doi 10.15574/PP.2018.74.108

Мета — дослідити результати хірургічної вальвулопластики в новонароджених і немовлят з ізольованим аортальним стенозом.**Пацієнти та методи.** За 2011–2015 рр. у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» 47 пацієнтам віком до одного року виконано хірургічну вальвулопластику як первинний метод корекції ізольованого аортального стенозу. Медіана віку становила 1,7 міс. (від 4 днів до 10,7 міс.). Середня вага — $4,9 \pm 1,6$ кг (від 3 до 9,7 кг). До операції в 41 (87,2%) пацієнта не виявлено недостатності на аортальному клапані. Середній показник максимального градієнта на аортальному клапані був $85,4 \pm 19,9$ мм рт. ст. (від 46 до 140 мм рт. ст.).**Результати.** Медіана віддаленого періоду спостереження дорівнювала 3,8 року (від 1,5 міс. до 6,2 року). Середній показник максимального градієнта на аортальному клапані становив $28,7 \pm 17,4$ мм рт. ст. (від 9 до 97 мм рт. ст.). У більшості пацієнтів недостатність або не відмічалася, або була незначного ступеня. Госпітальна летальність не виявлялася. Віддалена летальність спостерігалася в 1 (2,1%) пацієнта.**Висновки.** Аортальна недостатність від 0 до II ступеня на час виписки відмічалася у 97,9% пацієнтів, а у віддаленому періоді — у 78,2%. Лише 4,3% пацієнтів були реоперовані протягом 3,8 року (максимальний період спостереження — 6,2 року). У досліджуваній групі не було необхідності заміни клапана аорти. У віддаленому періоді середній показник максимального градієнта аортального клапана становив 28,7 мм рт. ст.**Ключові слова:** аортальний стеноз, хірургічна аортальна вальвулопластика, новонароджені, немовлята.

Immediate and long-term outcomes of surgical aortic valvuloplasty in infants

Ye.M. Chornenka, A.V. Maksymenko, A.K. Kurkevych

SI «Scientific and Practical Medical Centre for Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to investigate the outcomes of surgical valvuloplasty in newborns and infants with isolated aortic stenosis.**Material and methods.** During the period of 2011–2015 in SI «Scientific and Practical Medical Centre for Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», in total 47 patients under one year of age underwent surgical valvuloplasty as the primary method of correcting isolated aortic stenosis. The median age was 1.7 months (from 4 days after birth to 10.7 months). The average weight was 4.9 ± 1.6 kg (from 3 to 9.7 kg). There was no aortic valve insufficiency prior to the operation in 41 (87.2%) patients. The mean maximum gradient on the aortic valve was 85.4 ± 19.9 mm Hg (from 46 to 140 mm Hg).**Results.** The median of the long-term follow-up period was 3.8 years (from 1.5 months to 6.2 years). The mean maximum gradient on the aortic valve was 28.7 ± 17.4 mm Hg (from 9 to 97 mm Hg). In most patients, insufficiency was either not noted, or was mild. There was no hospital lethality. The long-term mortality was observed in 2.1% of patients (1 case).**Conclusions.** Aortic valve insufficiency of grade 0-II at discharge was noted in 97.9% of patients, and in the long-term period - in 78.2%. Only 4.3% of patients underwent reoperation during the period of 3.8 years (the maximum follow-up period was 6.2 years). In the study group, there was no need of the aortic valve replacement. In the long-term period, the mean maximum gradient of the aortic valve was 28.7 mm Hg.**Key words:** aortic stenosis, surgical aortic valvuloplasty, newborns, infants.

Непосредственные и отдаленные результаты хирургической аортальной вальвулопластики у детей до года

Е.Н. Черненко, А.В. Максименко, А.К. Куркевич

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев

Цель — исследовать результаты хирургической вальвулопластики у новорожденных и младенцев с изолированным аортальным стенозом.**Пациенты и методы.** За 2011–2015 гг. в ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины» 47 пациентам в возрасте до одного года выполнена хирургическая вальвулопластика как первичный метод коррекции изолированного аортального стеноза. Медиана возраста составила 1,7 мес. (от 4 суток до 10,7 мес.). Средний вес — $4,9 \pm 1,6$ кг (от 3 до 9,7 кг). До операции у 41 (87,2%) пациента не было недостаточности на аортальном клапане. Средний показатель максимального градиента на аортальном клапане был $85,4 \pm 19,9$ мм рт. ст. (от 46 до 140 мм рт. ст.).**Результаты.** Медиана отдаленного периода наблюдения составила 3,8 года (от 1,5 мес. до 6,2 года). Средний показатель максимального градиента на аортальном клапане равнялся $28,7 \pm 17,4$ мм рт. ст. (от 9 до 97 мм рт. ст.). У большинства пациентов недостаточность либо не наблюдалась, либо была небольшой степени. Госпитальная летальность не отмечалась. Отдаленная летальность составила 1 (2,1%).**Выводы.** Аортальная недостаточность от 0 до II степени при выписке отмечалась у 97,9% пациентов, а в отдаленном периоде — у 78,2% пациентов. Только 4,3% пациентов были реоперированы в течение 3,8 года (максимальный период наблюдения составил 6,2 года). В исследуемой группе не было необходимости замены клапана аорты. В отдаленном периоде средний показатель максимального градиента на аортальном клапане составил 28,7 мм рт. ст.**Ключевые слова:** аортальный стеноз, хирургическая аортальная вальвулопластика, новорожденные, младенцы.

Вступ

Ви́ражений аортальний стеноз (АС) про-
являється протягом перших місяців
життя і потребує негайного лікування. Стан
таких пацієнтів швидко погіршується, а стеноз
значно прогресує. Летальність у немовлят
і новонароджених при вираженому та критично-
му не лікованому АС сягає 100% [5, 6]. Такі
пацієнти потребують негайного втручання.
У пацієнтів, прооперованих у період новонаро-

дженості, виживаність становить 73% протягом
п'ятирічного періоду спостереження [2]. Хірур-
гічна вальвулопластика (ХВП) дає змогу
зберегти власні стулки клапана та досягти більш
тривалого періоду між реопераціями. Показан-
ням до ХВП є ізольований АС у пацієнтів у ста-
більному стані [3, 8]. Лише хірургічне втручання
здатне розділити злиті комісури та видалити
фіброзні нашарування, тобто відкоригувати
та усунути причину стенозу. Будь-які втручання

в дітей до одного року життя становлять високий ризик і потребують дослідження.

Мета дослідження — вивчити результати ХВП у новонароджених і немовлят з ізольованим АС.

Матеріали та методи дослідження

За 2011–2015 рр. у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» 47 пацієнтам віком до одного року виконано ХВП як первинний метод корекції ізольованого АС.

Пацієнтів жіночої статі було 14 (29,8%), а чоловічої — 33 (70,2%). Пацієнтів раннього неонатального віку — 5 (10,6%). У дослідження включено пацієнтів із відкритою артеріальною протокою та відкритим овальним вікном. Супутню несерцеву патологію діагностовано у 9 (19,2%) пацієнтів.

Швидкою допомогою до лікарні доставлено 14 (29,8%) пацієнтів. Але жоден на доопераційному етапі не потребував міметичної підтримки чи штучної вентиляції легень.

З усіх прооперованих дітей лише в 1 випадку ваду серця діагностовано пренатально на 30-му тижні гестації. За нашими рекомендаціями, дитину народжено в пологовому будинку м. Києва, поблизу кардіохірургічного центру. На 1-шу добу життя ваду серця підтверджено в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», дитину госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Успішну хірургічну пластику клапана аорти виконано на 21-шу добу життя.

Медіана віку — 1,7 міс. (від 4 дів до 10,7 міс.). Середня вага — 4,9±1,6 кг (від 3 до 9,7 кг).

У 8 (17%) пацієнтів діагностовано моноствулковий клапан, у 37 (78,7%) — двостулковий, у 2 (4,3%) — триствулковий.

В 1 (2,1%) пацієнта не виявлено фіброзу клапана, у 8 (17%) визначено помірний фіброз клапана, у 36 (76,6%) — виражений, у 2 (4,3%) — різкий.

Середній показник z-score аортального клапана (АК) — 0,6±0,9. Фіброеластоз клапана відмічено у 8 (17%) пацієнтів.

До операції у 41 (87,2%) пацієнта не встановлено аортальної недостатності (АН), у 5 (10,6%) діагностовано мінімальну, в 1 (2,1%) — незначну. Середній показник максимального градієнта на АК — 85,4±19,9 мм рт. ст. (від 46 до 140 мм рт. ст.). Показник середнього градієнта на АК — 44,9±11,4 мм рт. ст. (від 22

до 71 мм рт. ст.). Фракція викиду (ФВ) у більшості пацієнтів, крім 4 (8,5%), — >45%.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Усім пацієнтам виконано комісуротомію, висічення фіброзу зі стулок виконано в 33 (70,2%) пацієнтів, псевдокомісуру відсічено від стінки у 14 (29,8%) пацієнтів, розсічення псевдокомісури до рівня стінки аорти проведено в 11 (23,4%) пацієнтів.

Після корекції середній показник різниці між щупом фактичним і щупом, виміряним за нормограмою, становив — 0,18±0,9.

Середня тривалість операції склала 202,8±37,6 хв., середній час штучного кровообігу — 70,3±27,6 хв., час перетиснення аорти — 34,7±8,8 хв.

Максимальний градієнт, виміряний на АК інтраопераційно за допомогою трансезофагальної ехокардіографії, дорівнював 27,8±9 мм рт. ст. Інтраопераційні показники АН після корекції показали, що у 36 (76,6%) пацієнтів її не було, у 9 (19,2%) — мінімальна, у 1 (2,1%) — незначна, в 1 (2,1%) — помірна. ФВ у більшості пацієнтів, крім 1 (2,1%), становила >55%.

На момент виписки у 12 (25,5%) пацієнтів АН не було, у 24 (51,1%) — мінімальна, у 10 (21,3%) — незначна, в 1 (2,1%) — виражена. Середній показник максимального градієнта на АК становив 25,8±9,4 мм рт. ст. (від 7 до 49 мм рт. ст.). Показник середнього градієнту на АК — 12,3±5,2 мм рт. ст. (від 3 до 26 мм рт. ст.). У багатьох, крім 1 (2,1%) пацієнта, ФВ була >50%.

Медіана віддаленого періоду спостереження становила 3,8 року (від 1,5 міс. до 6,2 року).

Таблиця

Дані ехокардіографічного обстеження пацієнтів (n=47) до хірургічної вальвулопластики, інтраопераційно, на момент виписки та у віддаленому періоді

Показник	До ХВП	Інтраопераційно	На момент виписки	Віддалене спостереження
ФВ, %	67,2±11,9	64,5±6,2	65,9±6	67,9±3,9
КДІ, мл/м ²	52,7±47,8	—	57,5±25,8	65,59±26
ΔP max, (мм рт. ст.)	85,4±19,9	27,8±9	25,8±9,4	28,7±17,4

Примітки: ФВ — фракція викиду лівого шлуночка; ΔP max — максимальний градієнт на аортальному клапані; КДІ — кінцево-діастолічний індекс.

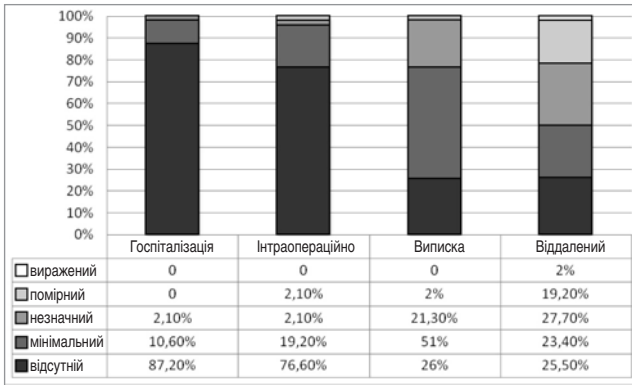


Рис. Ступені аортальної недостатності у період спостереження

У 12 (25,5%) пацієнтів не було АН, в 11 (23,4%) — мінімальна, у 13 (27,7%) — незначна, у 9 (19,2%) — помірна, в 1 (2,1%) — виражена. Середній показник максимального градієнта на АК був $28,7 \pm 17,4$ мм рт. ст. (від 9 до 97 мм рт. ст.). Показник середнього градієнта на АК становив $19,7 \pm 11,7$ мм рт. ст. (від 5 до 54 мм рт. ст.). ФВ у віддаленому періоді у всіх пацієнтів — >60%.

Основні середні показники до- та післяопераційного періоду спостереження наведено в таблиці.

Ступені АН протягом періоду спостереження наведено на рисунку.

У 2 (4,3%) пацієнтів проведено повторну ХВП через $3,9 \pm 1,9$ року в середньому. Жодному пацієнту не виконано заміну АК. На сьогодні реоперовані пацієнти мають середній градієнт 45 мм рт. ст. і середній градієнт 20 мм рт. ст., при мінімальній чи відсутній АН.

Госпітальна летальність не відмічалася. Віддалена летальність спостерігалася в 1 (2,1%) пацієнта.

Дискусія

Багато авторів є безсумнівними прихильниками саме хірургічної корекції АС за результатами власних досліджень: Siddiqui та Brizard (University of Melbourn, Australia; 2013), Quader та Mee (Childrens Hospital, Cleveland; 2006), Pretre (University Childrens Hospital Zurich, Switzerland; 2006), Kirklin & Barratt-Boyes

(Cardiothoracic Surgical Unit, Green Lane Hospital, Auckland, New Zeland; 2013). Це пов'язано з низьким рівнем летальності та позитивними результатами. У досліджуваній групі пацієнтів виживаність протягом періоду спостереження становила 97,9%. За даними Siddiqui, виживаність за 20 років відмічалася у $80 \pm 7\%$ випадків. За Alexiou et al., виживаність за 10 років визначалася у 69,7% для новонароджених і 95% — для немовлят. За даними Chartrand et al., виживаність за 20 років становила 94% [1, 4, 8].

У нашому дослідженні свобода від реоперації протягом 3,8 року становила 95,7% (максимальний період спостереження — 6,2 року). Siddiqui у своєму дослідженні показав свободу від реоперації 65% протягом 5 років [8].

Протягом періоду спостереження у 21,7% пацієнтів відмічалася АН III–IV ступеня. За даними Siddiqui, цей показник дорівнював 6,5% протягом 20 років. Помірний чи виражений стеноз АК розвивався у 14,9% пацієнтів нашої групи протягом періоду спостереження. У групі Siddiqui цей показник становив 13% за 20 років [8].

У досліджуваній групі пацієнтів свобода від заміни АК спостерігалася у 100% випадків. За даними Alexiou et al., свобода від заміни АК становила 100% протягом 5 років і 79% протягом 10 років; за даними Chartrand et al., — 73% протягом 20 років; за даними Mitchell et al., — 80% протягом 5 років після операції [1, 4, 7].

Висновки

Аортальна недостатність від 0 до II ступеня на час виписки відмічалася у 97,9% пацієнтів, а у віддаленому періоді — у 78,2%. Лише 4,3% пацієнтів реоперовані протягом 3,8 року (максимальний період спостереження — 6,2 року). У досліджуваній групі не було необхідності заміни клапана аорти. У віддаленому періоді середній показник максимального градієнта на АК становив 28,7 мм рт. ст.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Alexiou C, Chen Q, Langley SM, Salmon AP, Keeton BR, Haw MP, Monro JL. (2001). Is there still a place for open surgical valvotomy in the management of aortic stenosis in children? The view from Southampton. Eur J Cardiothorac Surg. 20: 239–246.
- Backer CL. (2013, Dec. 3). Infant Congenital Aortic Valve Stenosis The Pendulum Swings. J Am Coll Cardiol. 62 (22): 2141–2143.
- Brown JW, Rodefeld MD, Ruzmetov M, Eltayeb O, Yurdakok O, Turrentine MW. (2012, Jul.). Surgical valvuloplasty versus balloon aortic dilation for congenital aortic stenosis: are evidence-based outcomes relevant? Ann Thorac Surg. 94 (1): 146–153–155.
- Chartrand CC, Saro-Servando E, Vobecky JS. (1999, Oct.). Long-term results of surgical valvuloplasty for congenital valvar aortic stenosis in children. Ann Thorac Surg. 68 (4): 1356–1359.
- Downing DF. (1956, Aug.). Congenital aortic stenosis; clinical aspects and surgical treatment. Circulation. 14 (2):188–199.
- El-Said G, Galioto FM, Mullins CE, McNamara DG. (1972, Jul. 11). Natural hemodynamic history of congenital aortic stenosis in childhood. Am J Cardiol. 30 (1): 6–12.
- Mitchell B.J. and Brown SC. (2014). Management of severe aortic valve stenosis in the neonate. Journal of the South African Heart Association. Vol. 11; No 1.
- Siddiqui J, Brizard CP, Galati JC, Iyengar AJ, Hutchinson D, Konstantinov IE et al. (2013, Dec. 3). Surgical valvotomy and repair for neonatal and infant congenital aortic stenosis achieves better results than interventional catheterization. J Am Coll Cardiol. 62 (22): 2134–2140.

Сведения об авторах:

Черненко Е.Н. — сердечно-сосудистый хирург ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МОЗ Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1.

Максименко Андрей Витальевич — к.мед.н., зав. научно-консультативного отдела с рентгенхирургическими методами лечения детей раннего возраста ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МОЗ Украины», Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 2840320.

Куркевич А.К. — зав. научно-диагностическим отделением ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МОЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 2840320.

Статья поступила в редакцию 18.01.2018 г.



The 7th Congress of the
EUROPEAN ACADEMY OF PAEDIATRIC SOCIETIES
 October 30 – November 3, 2018, Paris, France

A Joint Scientific and Educational Event of
 EAP, ESPNIC and ESPR

WELCOME TO EAPS 2018

Serving as a nexus for the wealth of knowledge provided by three leading paediatric societies, the 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2018) promises to build on the reputation of previous highly successful meetings. Paediatric professionals from around the world will gain unparalleled access to the best scientific research programmes.

Firmly established yet dedicated to thinking outside the box, EAPS 2018 aims to engage the world's best in a hearty exchange of experiences and expertise in research and clinical care. Europe's foremost paediatrics subspecialty societies EAP, ESPNIC and ESPR have dedicated their time and formidable talents into organizing an stellar educational/research forum that will celebrate outstanding science in all areas of paediatrics.

VENUE

Palais des congrès de Paris
 2 Place de la Porte Maillot, 75017 Paris, France

LANGUAGE

The official language of the Congress is English.

VISA INFORMATION

Most Europeans do not require an entry visa for France. Please consult the French Embassy or Consulate nearest to you for specific details relating to visas.

AGENT FOR ITALIAN PARTICIPANTS AND SPONSORS

As Organizers of the 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies taking place in Paris, France from October 30-November 3, 2018, we entrusted TWT srl, Rome, to collect the applications from the Italian Pharmaceutical Companies and file them with the Italian Ministry of Health agency AIFA, in compliance with the instructions given by the Legislative Order 219 of the 24th April 2006 – art. 124.

Please contact TWT srl latest 70 days before the congress.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титальной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



27 Международная медицинская выставка

PUBLIC HEALTH

2-4

октября

2018

Киев, МВЦ, Броварской пр-т, 15

М Левобережная



Билет на сайте
www.publichealth.com.ua

У рамках выставки состоится:

Всеукраинское награждение

«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА – 2018»

Организаторы:

PREMIER



GROUP

Проходит одновременно:



VI Международная
выставка и конференция
медицинского туризма MTEC.Kiev 2018

БІБЛОК®
есмололу гідрохлорид



Показання:

- Надшлуночкова тахіаритмія (включаючи миготливу аритмію і тріпотіння передсердь)
- Періопераційна тахіаритмія й артеріальна гіпертензія

Air bag

CRUISE CONTROL

CANCEL

Круїз-контроль АТ

Селективний β 1-адреноблокатор ультракороткої дії



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Біблок
Склад: діюча речовина: есмололу гідрохлорид, 1 мл містить есмололу гідрохлориду 10 мг; допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат; кислота оцтова льодяна; натрію хлорид; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева концентрована; вода для ін'єкцій. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина, безбарвна або світло-жовтого кольору. Фармакотерапевтична група: Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Код АТХ С07А В09. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Есмололу гідрохлорид – це бета-селективний блокатор адренергічних рецепторів без значної внутрішньої симпатоміметичної чи мембраностабілізуючої активності. Препарат БІБЛОК має гемодинамічні та електрофізіологічні властивості: зниження частоти серцевих скорочень під час відпочинку та фізичних вправ; збільшення часу відновлення синусового вузла; затримка атріовентрикулярної провідності; пролонгація АВ-інтервалу при нормальному синусовому ритмі і під час стимуляції передсердя без затримки в тканині Писа-Пуркіньє; продовження часу PQ; індукція АВ-блокади II ступеня; пролонгація функціонального рефрактерного періоду передсердь і шлуночків; негативний інотропний ефект зі збільшенням фракції викиду, зниження артеріального тиску. Показання. Надшлуночкова тахіаритмія, включаючи мерехтливу аритмію, тріпотіння передсердь і синусову тахікардію. Тахікардія і артеріальна гіпертензія у періопераційний період. Протипоказання. Тяжка синусова брадикардія; синдром дисфункції синусового вузла; порушення атріовентрикулярної і синоаурикулярної провідності; АВ-блокада 2-го або 3-го ступеня; кардіогенний шок; тяжка гіпотензія; декомпенсована серцева недостатність; дитячий вік (до 18 років); годування груддю; гіперчутливість. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості; анорексія; депресія; тривожність; запаморочення; сонливість; головний біль; гіпотензія; брадикардія; атріовентрикулярна блокада; підвищення тиску в легеневій артерії; серцева недостатність; шлуночкові екстрасистолі; вузловий ритм; стенокардія; периферична ішемія; приливи; біль у грудях; нудота; блювання; пітливість; астения; реакції у місці ін'єкції та інфузії; гіпергідроз. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник ТОВ «Юрія-Фарм». РП МОЗ України UA/16313/01/01 від 28.09.2017 до 28.09.2022. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармацевції. Для розміщення у спеціалізованих виданнях та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Повна інформація, у тому числі і можливі побічні ефекти міститься в інструкції для медичного застосування.