

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

## УКРАИНА

9 771992 589002 &gt;



### 3 (75) 2018

Наш подписной индекс 22811

АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Журнал  
«Перинатология  
и Педиатрия»  
реферируется  
и индексируется:



Безперервна  
медична освіта  
(CME)

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

Забезпечення  
2-x credit units

Навчальні семінари  
для лікарів різних  
спеціальностей

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

РОКІВ  
**10iMF**  
РАЗОМ

**X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ  
МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



**VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



**IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ  
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я**

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів  
України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони  
здоров'я України



Київської міської  
державної адміністрації

Генеральний партнер:

**Canon**

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України  
з питань охорони здоров'я



Національна академія  
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

**17–19 квітня  
2019 року**

КРАЇН << 35 65 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 800 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ  
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ  
ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Міжнародний Виставковий Центр  
м. Київ, Броварський пр-т, 15  
станція метро «Лівобережна»

**MEDICAEXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMAEXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

**WWW.MEDFORUM.IN.UA**

**WWW.HCM.IN.UA**

# 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)  
Бережний В.В. (м. Київ)  
Вайсберг Ю.Р. (м. Житомир)  
Вдовиченко Ю.П. (м. Київ)  
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ)  
Гнатейко О.З. (м. Львів)  
Гордієнко І.Ю. (м. Київ)

Губертус фон Фосс (Німеччина)  
Жабченко І.А. (м. Київ)  
Задорожна Т.Д. (м. Київ)  
Зайченко Г.В. (м. Київ)  
Знаменська Т.К. (м. Київ)  
Камінський В.В. (м. Київ)

Лаббе Андре (Франція)  
Лазоришинець В.В. (м. Київ)  
Ліві П. (Італія)  
Наконечна А. (Велика Британія)  
Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ)  
Скрипченко Н.Я. (м. Київ)

Слепов О.К. (м. Київ)  
Усоніс Вітас (Літва)  
Хусаїн Ш. (Великобританія)  
Ципкун А.Г. (м. Київ)  
Чернишов В.П. (м. Київ)  
Шамсієв Ф.С. (Узбекистан)  
Шинько Г.А. (Білорусь)

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бенюк В.О. (м. Київ)  
Булавенко О.В. (м. Вінниця)  
Вовк І.Б. (м. Київ)  
Говсєєв Д.О. (м. Київ)  
Гойда Н.Г. (м. Київ)  
Денисова М.Ф. (м. Київ)  
Дронов О.І. (м. Київ)

Кирилова Л.Г. (м. Київ)  
Коренев М.М. (м. Харків)  
Крамарьов С.О. (м. Київ)  
Коржинський Ю.С. (м. Львів)  
Лапшин В.Ф. (м. Київ)  
Лиманська А.Ю. (м. Київ)  
Макаренко М.В. (м. Київ)

Моїсєєнко Р.О. (м. Київ)  
Неділько В.П. (м. Київ)  
Няньковський С.Л. (м. Львів)  
Огородник А.О. (м. Київ)  
Подольський В.В. (м. Київ)  
Ткаченко Р.О. (м. Київ)  
Сенаторова Г.С. (м. Харків)

Тяжка О.В. (м. Київ)  
Туманова Л.Є. (м. Київ)  
Чайка В.К. (м. Донецьк)  
Чернишов В.П. (м. Київ)  
Чернишова Л.І. (м. Київ)

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 № 7 від 04.09.2018 р.

Підписано до друку 25.09.2018 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об'єм вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №26.09/01 від 26.09.2018  
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, PИNC, 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

Київ 2018

# PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE

## Scientific and Practical journal

|  |  |
|--|--|
| <b>SHEAF-EDITOR</b>  | <b>Antypkin Yuriy Gennadyovich</b> — Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv   |
| <b>HEAD EDITOR</b>   | <b>Davidova Yuliya Volodimirivna</b> — 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  |
| <b>DEPUTY HEAD EDITOR:</b>   | <b>Omelchenko Lyudmila Ivanivna</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv<br><b>Dronova Victoria Leonidivna</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv<br><b>Kvashnina Lyudmila Viktorivna</b> — 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   |
| <b>SCIENTIFIC ADVISERS:</b>  | <b>Ventskiivsky Borys Mykhailovych</b> — Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology №1 of A.A. Bogomolets National Medical University Kyiv<br><b>Volosovets Oleksandr Petrovich</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2 of A.A. Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department, Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine<br><b>Avramenko Tetyana Vasilyvna</b> — 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 |
| <b>ACADEMIC SECRETARY:</b>   | <b>Marushko Rostislav Volodymyrovich</b> — 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  |
| <b>PROJECT DIRECTOR<br/>LAYOUT AND DESIGN<br/>EXECUTIVE EDITOR</b> | Bakhtiarova Dana Olegivna<br>Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych<br>Sheiko Irina Olexandrivna  |

### EDITORIAL BOARD:

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

### 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)       | Korzhyanskiy I.S. (Kyiv) | Ogorodnyk A.O. (Kyiv)     | Chernyshov V.P. (Kyiv)  |
| Goida N.G. (Kyiv)         | Lapshyn V.F. (Kyiv)      | Podolskiy V.V. (Kyiv)     | Chernyshova L.I. (Kyiv) |
| Denysova M.F. (Kyiv)      | Limanska A.Yu. (Kyiv)    | Tkachenko R.O. (Kyiv)     |                         |
| Dronov O.I. (Kyiv)        | Makarenko M.V. (Kyiv)    | Senatorova G.S. (Kharkiv) |                         |

*By the Order of the 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. 7 from 04.09.2018  
Passed for printing 25.09.2018

#### 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](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto: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. 26.09/01 from 26.09.2018  
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

3 (75) 2018

**СОДЕРЖАНИЕ**

**КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

К вопросу об увеличении частоты кесарева сечения

5

**АКУШЕРСТВО**

**МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ**

Керівництво. Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини.

7

**АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ**

Бутенко Л.П., Килихевич С.М., Давидова Ю.В. Роль проангиогенных факторов у формуванні структур плацентарного бар'єру у вагітних із вродженими вадами серця та анемією

27

Огородник А.О., Лиманська А.Ю., Бутенко Л.П., Давидова Ю.В.

Корекція дефіциту заліза у вагітних з природженими вадами серця, серцевою недостатністю та анемією

31

**БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА**

Лиманська А.Ю., Наумчик А.М., Огородник А.О., Давидова Ю.В.

Астенічний синдром вагітних як прояв віддалених наслідків перенесеної черепно-мозкової травми: особливості лікування

35

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

Ентеросорбція в лікуванні раннього токсикозу вагітних групи високого ризику

40

**ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ**

Давидова Ю.В., Огородник А.А., Федько Р.М., Тарнавская А.А., Кажмир Ю.Р.

Актуальные вопросы нутрициологии в акушерстве: роль кальция и витамина D в формировании благоприятных условий для вынашивания плода

46

Наумчик А.Н., Давидова Ю.В.

Миелопролиферативные заболевания и беременность: акушерские и перинатальные аспекты

52

**CONTENTS**

**HEAD EDITOR COLUMN**

To the problem of increased frequency of Caesarean section

**OBSTETRICS**

**THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS**

Guidelines. Spontaneous preterm labor and management preterm birth: Recommendations of the European Association of Perinatal Medicine

**OBSTETRICAL CARDIOLOGY**

Butenko L.P., Kyhlevych S.M., Davydova Iu.V.

Role of proangiogenic factors in the formation of placental barrier structures in pregnant women with congenital heart defects and anaemia

Ogorodnyk A.O., Limanskaya A.Yu., Butenko L.P., Davydova Iu.V.

Correction of iron deficiency in pregnant women with congenital heart defects, heart failure and anaemia

**A HIGH RISK PREGNANCY**

Limanskaya A.Yu., Naumchik A.M., Ogorodnyk A.O., Davydova Iu.V.

Asthenic syndrome in pregnant women as a manifestation of the long-term effects of previous cranio-cerebral injury: treatment characteristics

Ogorodnyk A.O., Limanskaya A.Yu., Tarnavska A.O., Davydova Iu.V.

Enterosorption in treatment of high risk pregnant women with early pregnancy toxemia

**PRECONCEPTION CONSULTING**

Davydova Iu.V., Ogorodnyk A.O., Fedko R.M., Tarnavska A.O., Kazhmyr Yu.R.

Topical issues of nutrition in obstetrics: the role of calcium and vitamin D in the formation of favourable conditions for child-bearing

Naumchik A.N., Davydova Iu.V.

Myeloproliferative disorders and pregnancy: obstetric and perinatal aspects

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ

### ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

*Біла В.В., Венцківська І.Б., Загородня О.С.*  
**Медико-соціальні результати  
впровадження стандартів ISO 9001  
в умовах перинатального центру**

### ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

## ПЕДИАТРИЯ

### НЕОНАТОЛОГИЯ

*Слепов О.К., Пономаренко О.П., Мигур М.Ю.*  
**Аномалії залишків омфаломезентеріальних  
судин при гастрошизисі та їх роль у плануванні  
хірургічної тактики при цій патології**

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

*Березенко В.С., Ткалик О.М.,  
Діба М.Б., Крат В.В., Михайлюк Х.З.*  
**Особливості забезпеченості вітаміном D дітей  
з хронічним вірусним гепатитом С**

*Дудник В.М., Демянишина В.В.*  
**Оцінка вмісту холекальциферолу  
в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз**

*Матвєєва С.Ю.*  
**Клініко-анамнестичні особливості  
пилково-харчового синдрому в дітей**

*Гичка С.Г., Нехаєнко М.І.*  
**Клініко-цито-морфологічна діагностика  
кандидозу слизової оболонки верхніх  
відділів травного тракту з хронічним  
гастроудоденітом у підлітків**

*Ошлянська О.А., Гиндич Ю.Ю.,  
Цвет Л.О., Студенікіна О.М., Срібна В.Д.*  
**Роль дисфункції ендотелію у формуванні  
патології серцево-судинної системи в дітей  
з дисплазією сполучної тканини**

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*Дудник В.М., Булавенко О.В., Куцак О.В.*  
**Патогенетичні особливості контролю  
бронхіальної астми в дітей шкільного  
віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного  
фактора NF-κB та інтерлейкінів 4, 6  
у сироватці крові (огляд літератури)**

## PERINATOLOGY

### PREVENTION OF PERINATAL LOSSES

61 *Bila V.V., Ventskivskia I.B., Zahorodnya O.S.*  
**Medical and social results of ISO 9001 standards  
implementation in the perinatal centre**

### 66 NEWSLINE

## PEDIATRICS

### NEONATOLOGY

68 *Slieпов O.K., Ponomarenko O.P., Migur M.Yu.*  
**Anomalies of omphalomesenteric vessel remnants  
in gastroschisis and their role in the surgical tactics  
in this pathology**

### ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

76 *Berezenko V.S., Tkalyk O.M., Dyba M.B.,  
Krat V.V., Mykhayluk K.Z.*  
**Features of vitamin D status in children  
with chronic hepatitis C**

82 *Dudnyk V.M., Demianyshyna V.V.*  
**Evaluation of serum cholecalciferol  
in children with cystic fibrosis**

88 *Matvieieva S.Yu.*  
**Clinical and anamnestic features  
of pollen-food syndrome in children**

94 *Hychka S.H., Nekhaienko M.I.*  
**Clinical-cytomorphologic diagnostics  
of candidiasis of the upper digestive  
tract mucosa in adolescents with  
chronic gastroduodenitis**

98 *Oshlyanska O.A., Hyndych Yu.Yu.,  
Cwet L.O., Studenikina O.M., Sribna W.D.*  
**The role of endothelial dysfunction  
in the cardiovascular pathology or mation  
in children with connective tissue dysplasia**

### REVIEWS AND LECTURES

104 *Dudnyk V.M., Bulavenko O.V., Kutsak O.V.*  
**Pathogenetic features of the bronchial asthma  
control in school-aged children, depending  
upon the nuclear transcription factor NF-κB  
and interleukins 4, 6 serum levels  
(a literature review)**

## К вопросу об увеличении частоты кесарева сечения

За период 2000–2015 гг. во всем мире вдвое увеличилась частота выполнения кесарева сечения. При этом в странах с высоким и средним уровнем доходов эта процедура выполняется слишком часто, в то время как женщины в странах с низким доходом часто не имеют доступа к проведению абдоминального родоразрешения в тех случаях, когда это необходимо.

Эти тревожащие данные обсуждались в серии статей, опубликованных в журнале «Ланцет», и представлены на Всемирном конгрессе Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) в 2018 г. в Рио-де-Жанейро, Бразилия.

Итак, согласно публикациям в «Ланцет», в 2015 г. до 20% родоразрешений приходилось на проведение кесарева сечения, а в 2000 г. данный показатель составлял 12%.

Согласно анализу баз данных ВОЗ и Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), в период 2000–2015 гг. частота выполнения кесарева сечения ежегодно увеличивалась на 3,7% в год. Данные, полученные из 169 стран, относительно 98,4% рождений в мире, свидетельствуют о том, что в 2015 г. путем операции кесарева сечения родоразрешено 29,7 млн женщин (21,1%), а в 2000 г. — 16,0 млн женщин (12,1%).

В настоящее время пересматривается подход к проведению кесарева сечения по просьбе женщины, создаются рекомендации по улучшению информированности женщин о последствиях абдоминального родоразрешения, а также о принципах ведения родов, коммуникации между врачами, говорится о необходимости второго мнения (second opinion), особенно, если речь идет о первых родах.

Имеются географические различия в проведении оперативного родоразрешения. Так, в Южной Азии наблюдается самый быстрый рост выполнения кесарева сечения, составляющий 6,1% в год. На сегодня состоялся переход от недоиспользования в 2000 г. к чрезмерному использованию в 2015 г., при

этом частота оперативных родов увеличилась с 7,2% до 18,1% соответственно.

В Африканском регионе выявлен традиционно низкий уровень частоты оперативного родоразрешения, так, к югу от Сахары он очень низкий, при этом составляет с 3% до 4,1% в Западной и Центральной Африке, с 4,6% до 6,2% — в Восточной и Южной Африке. Это свидетельствует о том, что в этих регионах имеет место высокий риск материнской и младенческой заболеваемости и смертности, так как женщины не могут получить доступ к данному методу родоразрешения в случае наличия медицинских показаний.

В Северной Америке, странах Западной Европы, Латинской Америки и Карибского бассейна за период 2000–2015 гг. частота выполнения кесарева сечения увеличилась: с 24,3% до 32% — в Северной Америке, с 19,6% до 26,9% — в Западной Европе, с 32,3% до 44,3% — в Латинской Америке и Карибском бассейне.

В странах с самым высоким уровнем рождаемости в целом наблюдаются значительные различия в использовании кесарева сечения между регионами. Например, различия между частотой данной операции варьируют от 4% до 62%, а межгосударственные различия в Индии — от 7% до 49%.

Учитывая вышеизложенное, для участников конгресса FIGO в Рио-де-Жанейро предложены следующие рекомендации: позиционный документ FIGO «Как остановить эпидемию кесарева сечения», созданный при активном участии профессора Джерарда Виссера, председателя Комитета FIGO по безопасному материнству и здоровью новорожденных и его коллег.

Документ содержит ряд рекомендаций по сокращению необоснованных кесаревых сечений:

- информирование женщин о преимуществах и рисках кесаревых сечений;
- приведение затрат на кесарево сечение и естественные роды в соответствие;
- обеспечение того, чтобы родильные стацио-

нары публікували свої щорічні показателі по проведенню кесаревих сечень;

- в стосунку країн з дуже низьким доходом, особливо в сільських районах, забезпечення адекватного доступу к кваліфікованій медичній допомозі, надлежачему антенатальному нагляду, допомозі при родах або проведенню оперативних родов.

В документі відзначено, що єдиним аспектом, який послідовно привів до значительного зниження частоти

кесаревих сечень, було змінення моделі возмещення витрат для лікарів і лікарень, сприяючих проведенню природних породорожень.

Очевидно, що з урахуванням аналізу даного документа і рекомендацій ВООЗ по зниженню частоти кесаревих сечень, необхідно розробити власну модель зниження частоти проведення необґрунтованих кесаревих сечень. Тільки разом ми зможемо це впровадити.

**Юлія Давидова**, д.мед.н., керівниця відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ГУ «ІПАГ НАМН України»

## 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-xxxxxxxx>.

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.



**G.C. Di Renzo<sup>1</sup>, L. Cabero Roura<sup>2</sup>, F. Facchinetti<sup>3</sup>, H. Helmer<sup>4</sup>, C. Hubinont<sup>5</sup>,  
B. Jacobsson<sup>6</sup>, J.S. Jorgensen<sup>7</sup>, R.F. Lamont<sup>8,9</sup>, A. Mikhailov<sup>10</sup>,  
N. Papantoniou<sup>11</sup>, V. Radzinsky<sup>12</sup>, A. Shennan<sup>13</sup>,  
Y. Ville<sup>14</sup>, M. Wielgos<sup>15</sup>, G.H.A. Visser<sup>16</sup>**

## Керівництво

# Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини\*

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Vall D'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Mother-Infant Department, School of Midwifery, University of Modena and Reggio Emilia, Italy

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, General Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>5</sup>Department of Obstetrics, Saint Luc University Hospital, Universit\_e de Louvain, Brussels, Belgium

<sup>6</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

<sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

<sup>8</sup>Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Odense, Denmark

<sup>9</sup>Division of Surgery, University College London, Northwick Park Institute of Medical Research Campus, London, UK

<sup>10</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, 1st Maternity Hospital, State University of St. Petersburg, Russia

<sup>11</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Athens University School of Medicine, Athens, Greece

<sup>12</sup>Department of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>13</sup>St. Thomas Hospital, Kings College London, UK

<sup>14</sup>Service d'Obst\_etricque et de Medecine Foetale, Hopital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>15</sup>Department of Obstetrics, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

<sup>16</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

**Ключові слова:** передчасні пологи, ведення пологів, фактори ризику.

**Коментар фахівця\*\*.** Практично в кожній публікації про передчасні пологи наведено їх значущий вплив на дитину, сім'ю та систему охорони здоров'я. В офіційному бюлетені 127 Американський коледж акушерів-гінекологів (АКАГ) наголосив: «Передчасні пологи є основною причиною неонатальної смертності та найпоширенішою причиною антенатальної госпіталізації. У США приблизно 12% серед усіх народжень займають передчасні пологи, які становлять приблизно 70% випадків смертності новонароджених та 36% малюкової смертності, з них 50% випадків тривалого неврологічного погіршення у дітей». Тому розробка програми профілактики передчасних пологів та обрання тактики, заснованої на доказах, мають вирішальне значення для зниження негативних наслідків недоношеності для України.

Наведено новітні рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини з передчасних спонтанних пологів та ведення пологів, прийняті у 2018 р.

## Вступ

Рекомендації засновані на останніх оновлених даних та адаптовані експертами до європейської проблематики. Ці рекомендації не є метааналізом або систематичним оглядом, а доповнюють попередні, опубліковані у 2006 р. [1] та 2011 р. [2].

## Синдром, етіологія, фактори ризику

**Синдром.** Спонтанні передчасні пологи (ПП) — це одне з найбільш поширених та серйозних ускладнень вагітності [3]. В Європі передчасними вважають пологи у терміні з 22 до 37-й тиждень гестації [4–6]. У більшості країн Європи термін гестації встановлюють за допомогою ультразву-

\*Переклад. Оригінал: The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017. — Vol. 30, Is. 17; <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>.  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1323860?journalCode=ijmf20>  
Отримано 25 січня 2017 р.; переглянуто 23 квітня 2017 р.; прийнято 24 квітня 2017 р.

\*\*Тут і надалі коментар наданий Ю.В. Давидовою д.мед.н., зав. акушерським відділенням екстрагенітальної патології вагітних і постнатальної реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»

кового дослідження в першому триместрі вагітності. Це означає, що практика підтвердження статусу біологічної зрілості при народженні зустрічається рідко. Практично, слід дотримуватися термінології стосовно гестаційного віку, а не зрілості. Найкраще відповідає цьому стану термін «передчасні пологи», а не «недоношеність». В Європі коефіцієнт ПП коливається в межах 5–18%, причому лише 0,3–0,5% припадає на термін гестації 28 тижнів, очевидно, з гіршим наслідком. Результат також залежить від якості неонатальної допомоги, догляду. При розрахунку частоти ПП слід враховувати кількість вагітностей, а не дітей. Однак деякі країни повідомляють про кількість передчасно народжених немовлят. У теперішній час використовують різні підходи для уникнення відмінностей стратифікації різних груп населення [7]. Це неекстремально, або надзвичайно недоношені діти, які становлять найбільший тягар для суспільства. Це діти, народжені в терміні від 32 до 36 тижнів вагітності. У дослідженні «Intergrowth study» зазначено, що в групі вагітних жінки з низьким ризиком частоти ПП становлять близько 4,5% [8]. Задля зниження поширеності ПП в Європі до цього рівня слід застосовувати різні методи, використовуючи системний підхід. Один єдиний метод навряд чи матиме значний вплив на велику групу жінок, які входять до групи високого ризику. Такий підхід має ґрунтуватися на визначеній підмножині як клінічних, так і біологічних факторів ризику.

Такий підхід є важко досяжним, але це має бути пріоритетним дослідницьким проектом. У разі додаткового дослідження складний характер ПП як етіологічної концепції може бути більш зрозумілим.

Логічно поділити ПП на різні категорії: живонароджене немовля порівняно з внутрішньоутробною смертю плоду; одноплідна вагітність порівняно з багатоплідною вагітністю; спонтанні ПП порівняно з ятрогенними ПП. Близько 80% усіх недоношених немовлят народилися від одноплідної вагітності. Більшість цих пологів є спонтанними, через настання скорочувальної активності матки або передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО). І, навпаки, при ятрогенних ПП вагітність переривають за показаннями з боку матері і плоду за рішенням лікаря. Однак, оскільки термінологія різна, слід давати чіткі визначення у всіх випадках вживання різних фенотипічних термінів [9].

**Коментар фахівця.** *Необхідно розрізняти PTL (preterm labour, передчасна пологова діяльність, тобто процес) від PTB (preterm birth, передчасні пологи, завершений процес, подія, яка відбулася).*

**Етіологія.** Основною гіпотезою етіології спонтанних ПП є висхідний шлях інфікування з нижніх відділів жіночих репродуктивних шляхів у плодовий мішок. Інфекція проникає до децидуальної оболонки, хоріоамніотичної мембрани, навколоплідної рідини, а інколи — у плід. Це обумовлює запальний стан, що може викликати скорочення м'язових волокон тіла матки, розрив мембран та передчасне дозрівання шийки матки, що призводить до виникнення ПП [4–6, 10]. Встановлено, що кількість бактерій в амніотичній рідині корелює з рівнем внутрішньоутробного запалення [12–14]. Запалення також пов'язане з наявністю бактерій в амніотичній рідині та хоріоамніоніту [15]. Нещодавно описано «стерильне» внутрішньоутробне запалення, хоча це досить рідко зустрічається в жінок із ПРПО [16]. Термін «синдром передчасних пологів» запроваджено стосовно відокремлення жінок зі спонтанними ПП, які мають патологічну активацію переймів, від жінок зі спонтанним початком пологів у термін, нормальний для активації родорозрішення [10, 11]. За результатами новаторського дослідження, опублікованого в Science (2014), догма «стерильної матки» втратила своє значення. За даними Kjersti Aagaard зі співавт., плацента не стерильна та має бактеріальну флору, більш схожу на флору ротової порожнини, ніж на мікрофлору піхви [17]. Протягом останніх років у дослідженнях показано, що вживання жінками пробіотичних продуктів зменшує ризик виникнення ПП [18] та прееклампсії [19]. Це підтверджує гіпотезу, що пероральне вживання потенційних бактерій-імуномодуляторів, через невідомі механізми, може вплинути на вагітність. Цікаво, що наявність супернатантів культуральних рідин лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* сприяє зниженню запальної реакції бактеріального ліпополісахариду (LPS) у клітинах трофобласту [20]. Іншим підходом для кращого розуміння етіології виникнення ПП є вивчення взаємозв'язку між генетикою та гестаційним віком на момент народження [21–23]. Спадковість як ПП, так і гестаційного віку спостерігається у близько 30%, однак

лише незначну частку варіабельності гестаційного віку можна пояснити відомими генетичними поліморфізмами, що підвищують ризик виникнення ПП [24, 25].

**Фактори ризику.** Ризик спонтанних ПП корелює з внутрішніми характеристиками матері. Насправді це — різниця між расовими та етнічними групами, що пов'язана з віком матері. Для визначення потенційної групи ризику жінок важливо також оцінити спосіб життя вагітної, рівень її освіти та адекватність пренатальної допомоги, а також психологічний та фізичний стан матері, роботу, пов'язану з психологічним стресом. Крім того, індекс маси тіла (ІМТ) матері, спосіб харчування, хронічні захворювання (гіпертонія, цукровий діабет), внутрішньоутробні вади розвитку або інфекції, а також ендокринологічні захворювання пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ПП.

Фактори ризику виникнення спонтанних ПП опубліковані в численних дослідженнях або за даними сукупності вибірки пацієнтів чи лікарських заходів. Одним з основних факторів ризику виникнення ПП є багатоплідна вагітність, іншим, найбільш поширеним у клінічній практиці, — наявність в анамнезі ПП. Багато факторів поведінки впливають на ризик виникнення ПП, такі як куріння, вживання алкоголю та наркотиків. Також збільшують ризик виникнення ПП деякі фактори харчування, зокрема, значне споживання цукристих напоїв [26] та сучасна західна дієта [27], тоді як інші продукти харчування (риб'ячий жир, пробіотики, молоко, часник тощо), навпаки, зменшують цей ризик. Інші фактори, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ПП, — це безробіття, хронічний стрес, катастрофічні події, життєві ситуації та фізична бездіяльність. Крім того, ПП можуть ініціюватися з деякими соціально-демографічними та громадськими факторами (юний та зрілий вік матері, низький економічний статус, раса й етнічна приналежність). Багато факторів ризику виникнення ПП обумовлені станом здоров'я (різні типи діабету, ревматологічні захворювання та серцево-судинні захворювання). У деяких наукових дослідженнях, орієнтованих на демографічні фактори вибірки та основні реєстрові дослідження, намагалися знайти підходи, що ґрунтуються на оцінці ризику, і передбачити виникнення ПП, але це дослідження має несуттєві результати [28, 29].

#### **Ідентифікація передчасних пологів у жінок із клінічними проявами або без таких проявів**

Для обрання терапевтичної стратегії слід ретельно проаналізувати жінок із групи ризику виникнення ПП для виявлення керованого стану та протипоказань щодо плоду і/або матері.

#### **Методи виявлення клінічних проявів у жінок, схильних до ризику виникнення передчасних пологів**

Симптоми, про які повідомляють пацієнти з підозрою на ПП: тазовий біль, виділення з піхви, біль у спині та спазматичний біль унизу живота (подібний до менструального). У більшості країн виявлення ПП ґрунтується лише на клінічних суб'єктивних даних. Це підвищує ризик госпіталізації та витрат, а також непотрібних і потенційно шкідливих втручань, таких як застосування токолітиків і кортикостероїдів у пренатальному періоді.

Для підвищення точності діагностування та оцінювання потенційного ризику виникнення ПП у групі пацієток із симптомами запропоновано два методи діагностики:

- трансвагінальне ультразвукове дослідження довжини шийки матки;
- виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину (фФН) та фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBR-1), а також цитокіни в цервікальному секреті.

**Трансвагінальне ультразвукове дослідження довжини шийки матки.** Дослідження довжини шийки матки є хорошим методом оцінки ризику виникнення ПП у безсимптомних пацієток із попередньою колонізацією шийки матки, жінок з анатомічними аномаліями матки (мюллерові аномалії) або жінок із кількома штучними перериваннями вагітності (дилатації та евакуації). Довжина шийки матки залишається найбільш прогностичним виміром для оцінки ризику виникнення ПП. У безсимптомних пацієток із короткою шийкою матки ймовірність виникнення ПП вища, і спрямоване втручання може бути корисним. За даними метааналізу всіх досліджень, опублікованих на сьогодні, вимірювання довжини шийки матки трансвагінальним датчиком є об'єктивним методом оцінки ризику виникнення ПП при довжині шийки матки  $\leq 25$  мм, що пов'язано з високим ризиком виникнення ПП [30]. Ультразвукове дослідження для визначення довжини шийки матки, біофізичні та біохімічні маркери або застосування обох методів є най-

більш корисним для визначення жінок із високим ризиком виникнення ПП, оскільки наявність певних біомаркерів або короткої шийки матки незалежно пов'язані з ПП [31, 32].

Встановлено, що точність діагностування спонтанних ПП шляхом визначення якісного та кількісного вмісту фФН у вагінальному секреті не поліпшує прогнозування пологів протягом 7 днів порівняно з результатами сонографічного вимірювання довжини шийки матки. Однак показано, що кількісне тестування фФН дає деяку цінність у діапазоні ризику [33].

У деяких дослідженнях показано, що знання статусу фФН або довжини шийки матки дає змогу зменшити використання зайвих ресурсів; однак ці дані не підтверджені рандомізованими дослідженнями [34, 35]. Позитивну прогностичну цінність більшості результатів тесту біомаркерів або коротку шийку матки не слід розглядати виключно для безпосереднього введення інтенсивної терапії при гострих симптомах [36, 37].

**Якісне виявлення фФН.** Фетальний фібрoneктин (фФН) — це ізоформа фібрoneктину з унікальною ділянкою III-CS, а також компонент позаклітинного матриксу мембран, що утворюють амніотичну оболонку, який оточений шаром між материнськими та ембріональними одиницями. фФН наявний в амніотичній рідині, плацентарній тканині та позаклітинному компоненті основної відпадаючої оболонки, що прилягає до плацентарного міжворсинчастого простору. Тест доступний у двох основних формах (Hologic, Марлборо, МА). В обох випадках цервікально-вагінальний зразок беруть під час огляду за допомогою дзеркал, а потім змішують із буферним розчином у пробірці для збору зразків. У разі прискороного тесту на фФН (або при вчасних пологах) частину цього зразка відмірюють піпеткою на касету для прискороного тесту на фФН, утворену за принципом розтікання рідини в радіальному напрямку, в аналізаторі TLI IQ.

Аналіз займає приблизно 30 хв (для обробки зразка та отримання результатів). TLI автоматично друкує та відображає позитивні або негативні результати разом із даними пацієнта. У разі з QuikCheck експрес-пробу з імпрегнованим субстратом безпосередньо вводять у пробірку на 10 хв, після чого її виймають і отримують результати (як негативні, так і позитивні — залежно від наявності однієї або двох ліній відповідно). Для обох тестів рівень фФН 50 нг/мл вказує на позитивний результат, а <50 нг/мл — на негативний.

У нещодавно проведеному систематичному огляді точності тесту на фФН для прогнозування ПП серед жінок із відповідними симптомами, Дешпанде та співавт. повідомили про єдину чутливість та специфічність з 27 досліджень для прогнозування ПП через 7–10 днів після тестування 76,7% (ДІ 95%: від 70,4% до 82,0%) та 82,7% (ДІ 95%: від 79,4% до 85,5%) відповідно. За кількома попередніми систематичними оглядами автори встановили, що чутливість тесту на фФН може бути найвищою для прогнозування ПП протягом 7–10 днів після тестування [38].

Джоффе та співавт. довели, що запровадження тестів на фФН у клінічній практиці значно економить кошти для системи охорони здоров'я шляхом зменшення приблизно на 40% кількості випадків госпіталізації у зв'язку з ПП, тривалістю перебування та призначенням токолітичних засобів. Спеціалісти Американського коледжу акушерів-гінекологів (АКАГ) зазначили, що відомості про фФН або довжину шийки матки, за результатами неекспериментальних досліджень, можуть допомогти медичним працівникам зменшити використання зайвих ресурсів [34, 35], однак ці висновки не підтверджені рандомізованими дослідженнями [39–41].

**Кількісне визначення фФН.** Недавно розроблено кількісний експрес-тест на фФН. В одному дослідженні продемонстровано вищу клінічну цінність порівняно з традиційним якісним тестом, однак в іншому дослідженні дійшли висновку, що кількісний тест на фФН не поліпшує прогнозування ПП протягом 7 днів порівняно з якісним тестом на фФН у поєднанні з вимірюванням довжини шийки матки з точки зору рекласифікації від високого до низького рівня (<5%) ризику [33]. Значення тесту залежить від використання альтернативних порогових значень виявлення фФН (10, 50, 200 та 500 нг/мл відповідно), що дозволить оптимально підібрати вище позитивне прогностичне значення (ППЗ) для спонтанних ПП (поліпшений «підтверджений» тест) протягом 14 днів та до 34 тижнів, тоді як негативне прогностичне значення (НПЗ) залишається прийнятним, як правило, за всіма пороговими значеннями. Таким чином, клінічні лікарі можуть точніше класифікувати ризики та спостереження окремих пацієнтів. Порогове значення 10 нг/мл має високу чутливість і НПЗ для встановлення категорії жінок, які, швидше за все, не будуть

достроково народжувати. Чим вища концентрація кількісного фФН у цервікально-вагінальній рідині, тим більша потреба в спостереженні та втручанні.

**Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту.** Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBR-1) в цервікальному слизі, виробляється плацентарними децидуальними клітинами та, як вважають, виділяється в цервікально-вагінальну рідину після пошкодження тканини та перетворення її на хоріодецидуальну поверхню [42]. Якісний тест, позитивний чи негативний, роблять із вагінального мазка, взятого з використанням гінекологічного дзеркала в період між 22 та 36 тижнями вагітності. Для отримання результату впродовж 5 хв використовують експрес-пробу з імпрегнованим субстратом на основі імунохроматографії (Actim Partus, Medix Biochemica, Кауніайнен, Фінляндія).

Конде—Агудело та Ромеро повідомили про єдину чутливість та специфічність із 18 досліджень для прогнозування ПП через 7 днів після тестування жінок із клінічними ознаками відповідно 67% (62–72%) та 77% (75–79%) [43]. Негативний результат тесту мав низьку або середню точність щодо виявлення жінок без ризику розвитку ПП протягом найближчих 48 год. (загальний негативний коефіцієнт імовірності становив 0,28 серед усіх жінок та 0,23 серед жінок з одноплідною вагітністю), що зменшило б його попередню ймовірність з 6,6% до 1,6–1,9%. Серед жінок з одноплідною вагітністю та довжиною шийки матки 30 мм позитивний цервікальний тест на phIGFBR-1 (сумарний коефіцієнт імовірності — 5,5) збільшив попередню ймовірність пологів до тесту протягом 7 днів після його проведення з 17,8% до 54,4%, тоді як негативний результат тесту (сумарний коефіцієнт імовірності — 0,3) зменшив ризик до 6,1%. Єдина перевага полягає в тому, що тест може бути менш схильним до впливу на статевий акт, а це, як відомо, збільшує помилковий позитивний показник із фФН [44].

**Плацентарний альфа-1-мікроглобулін (РАМГ-1)** — це ще один глікопротеїд, синтезований децидуальною оболонкою. Він міститься в амніотичній рідині у високих концентраціях, але існують деякі дані щодо його вмісту в цервікально-вагінальній рідині [45]. Вагінальний мазок беруть безпосередньо з піхви без використання гінекологічного дзеркала у вагітних у терміні від 20 до 37 тижнів гестації. Для отримання результату впродовж 5 хв використовують імунологічну експрес-пробу з імпрегнованим субстратом (PartoSure Test, Parsagen Diagnostics, Inc., США). Лі та співавт. пояснили наявність РАМГ-1 у разі загрози виникнення ПП шляхом транссудації РАМГ-1 через хоріоамніотичні пори у фетальних мембранах під час скорочень матки або шляхом деградації позаклітинного матриксу фетальних мембран через запальний процес під час пологів та/або інфекцію.

Незважаючи на те, що опубліковані кілька статей про точність виявлення РАМГ-1 для прогнозування спонтанних ПП протягом 7 або 14 днів тестування в жінок із клінічними ознаками, на сьогодні ще не проведений систематичний огляд або метааналіз, як у випадку з фФН та phIGFBR-1. В одному з оригінальних досліджень РАМГ-1 Лі та співавт. відзначали, що всі передчасно розроджені пацієнти, які мали клінічно неушкоджені мембрани, але позитивний тест на РАМГ-1, що також указував на ознаки та симптоми пологів, народили протягом 7 днів [46]. У 2012 р. дослідили клінічне значення позитивного тесту на РАМГ-1 у пацієнтів з ознаками та симптомами ПП без розриву мембрани і встановили, що визначення РАМГ-1 свідчило про високу ймовірність пологів цих пацієнтів протягом 48 годин, 7 днів та 14 днів, мало як високе НПЗ, так ППЗ, яке виявилось вищим за тест на фФН [47]. У кількох додаткових ранніх дослідженнях також підтвердили отримані дані [48, 49]. У пізніших дослідженнях використали більш чутливий тест на РАМГ-1 (PartoSure). У першому комплексному міжнародному клінічному дослідженні, в якому оцінювали цей тест у 101 бал, тест на РАМГ-1 надав 97,4% та 93,6% НПЗ, 78,3% та 87,0% ППЗ, 90,0% та 80,0% чутливості та 93,8% та 96,1% специфічності для періодів у 7 та 14 днів відповідно [50].

У наступному дослідженні, проведеному тими самими дослідниками, порівнювали визначення РАМГ-1 з фФН для прогнозування спонтанних ПП через 7 днів у 203 послідовно набраних пацієнтів і повідомили про 80% та 50% чутливості, 95% та 72% специфічності, 96% та 87% НПЗ, та 76% і 29% ППЗ відповідно для РАМГ-1 та фФН [51]. Ще в одному дослідженні, проведеному серед 49 пацієнтів, встановили, що тест на РАМГ-1 передбачив спонтанні ПП протягом 14 днів

з 100% чутливості, 98% специфічності, 75% ППЗ та 100% НПЗ [52]. Верлен та співавт. підтвердили високу специфічність (97,5% [ДІ 95%; 86,8–99,9]) та НПЗ (97,5% [ДІ 95%; 86,8–99,9]) тесту та припустили, що на результати тесту не можуть впливати вагінальні дослідження, тому тест на РАМГ-1 можна проводити відразу після вагінального дослідження, тоді як інші – ні [53]. Як і фФН, РАМГ-1 міститься в материнській крові. Тому в разі середньої та тяжкої вагінальної кровотечі жоден тест не роблять, а проводять їх лише за наявності незначної кількості крові.

#### **Методи виявлення клінічно здорових жінок із ризиком виникнення передчасних пологів.**

У разі клінічно здорової вагітності можна застосовувати цервікометрію як скринінг, а також як універсальний скринінг одноплідної вагітності без попередніх випадків ПП [55]. Її рекомендують проводити у другому триместрі вагітності (на 18–23-му тижні). Результат довжини шийки матки <2,5 см пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення ПП із чутливістю від 30% до 60%. Біомаркер РАМГ-1 показав, що він корисний для діагностування випадків, коли довжина шийки матки становить від 15 до 30 мм, якщо прогностичне значення довжини шийки матки є найнижчим. Оскільки прогностична точність вимірювання довжини шийки матки знижується зі збільшенням довжини шийки матки, особливий інтерес становить високе ППЗ РАМГ-1 (75% для довжини шийки матки <25 мм та 76% для довжини шийки матки 25 мм). Це свідчить про те, що при послідовному застосуванні результатів використання біомаркера РАМГ-1 разом із вимірюванням довжини шийки матки може забезпечити як клінічні, так і економічні переваги [51].

#### **Основні факти**

1. Вимірювання довжини шийки матки та визначення біохімічних маркерів, особливо в поєднанні, поліпшують виявлення пацієнтів із ризиком неминучих спонтанних ПП порівняно з окремими клінічними симптомами (наприклад, вагінальна кровотеча, частота/тривалість скорочення, вагінальне розкриття тощо). Довжина шийки матки  $\leq 25$  мм при одноплідній вагітності є граничним значенням, яке переважно використовують для виявлення пацієнтів із високим ризиком виникнення ПП.

2. Серед наявних біохімічних тестів найкраще описані тести на основі фФН.

Проте значення цього тесту, подібно до тесту на rhIGFBP-1, та вимірювання довжини шийки матки може бути обмежене лише його НПЗ, беручи до уваги його незначне ППЗ.

3. Як і у випадку з діапазонами довжини шийки матки, кількісне визначення фФН може надати додаткове значення за класифікації ризиків виникнення спонтанних ПП серед жінок із симптомами ПП. Однак, як і при довжині шийки матки <1,5 см, поширеність жінок із підвищеною концентрацією фФН ( $\geq 500$  нг/мл), які мають найбільший ризик неминучих спонтанних ПП, може бути надто низькою для надання практичного значення клінічним лікарям, з урахуванням витрат на тест і складності оцінювання рівня ризику при нижчих концентраціях.

4. Хоча довжина шийки матки <1,5 см та >3,0 см має високе прогностичне значення для виявлення пацієнтів із ризиком або для усунення ризику, у більшості вагітних із симптомами ПП довжина шийки матки знаходиться в цих межах. Таким чином, рекомендоване трансвагінальне ультразвукове дослідження для вимірювання довжини шийки матки в пацієнтів із симптомами ПП, щоб оцінити ризик неминучих спонтанних ПП. У пацієнтів із довжиною шийки матки 1,5–3,0 см слід використовувати біомаркерний тест із найвищою комбінацією НПЗ та ППЗ, що можна застосувати одразу після вагінального дослідження. Відповідно до нещодавніх досліджень, цей тест розроблений на основі РАМГ-1 (табл. 1).

#### **Профілактика жінок із безсимптомним станом**

##### **Оцінка ризику**

**Коротка шийка матки.** Сонографічно коротка шийка матки, виявлена під час ультразвукового скринінгу, є вагомим предиктором ПП [56]. Прогноз ПП варіює залежно від кількох факторів: кількості плодів, акушерсько-гінекологічного анамнезу, симптомів загрози ПП і гестаційного віку під час скринінгу. Найбільш прийнятна довжина шийки матки становить <25 мм (очікувана маса плоду (ОМП) <10-го центиля на 14–30-му тижні вагітності) [56].

Таблиця 1

**Біохімічні маркери для прогнозування спонтанних передчасних пологів протягом 7 днів після тестування жінок із симптомами передчасних пологів**

| Біомаркер                     | Назва тесту                   | Граничні показники | Абс. | SN (%) | SP (%) | Позитивне прогностичне значення (%) | Негативне прогностичне значення (%) |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|------|--------|--------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Якісне виявлення фФН [54]     | Тест-система fFN/QuikCheck    | 50 нг/мл           | 4285 | 76     | 83     | 25                                  | 98                                  |
| Кількісне визначення фФН [33] | Тест-система fFN 10Q Analyser | 10 нг/мл           | 350  | 96     | 42     | 29                                  | 98                                  |
|                               |                               | 50 нг/мл           | 350  | 91     | 65     | 39                                  | 97                                  |
|                               |                               | 200 нг/мл          | 350  | 71     | 84     | 52                                  | 92                                  |
|                               |                               | 500 нг/мл          | 350  | 42     | 96     | 71                                  | 87                                  |
| phIGFBP-1                     | Actim Partus                  | 10 нг/мл           | 2159 | 67     | 79     | 35                                  | 93                                  |
| PAMG-1                        | PartoSure                     | 1 нг/мл            | 353  | 84     | 95     | 77                                  | 97                                  |

**Рекомендація.** Сонографічне вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження у всіх вагітних незалежно від акушерсько-гінекологічного анамнезу на 19–23 6/7 тижнів вагітності рекомендоване за умови наявності професійних фахівців, відповідного обладнання та фінансування [57].

### Профілактичні засоби

**Прогестерон та прогестагени.** Прогестерон (P4) сприяє релаксації міометрію, регулюючи та підтримуючи високий рівень циклічного аденозинмонофосфату та синтетики оксиду азоту, низький рівень окситоцину, який підвищує активність  $\beta$ -агоністів та внутрішньоклітинного кальцію, і пригнічуючи утворення щільних контактів міометрію (канали з коннексину 43) [58, 59]. Прогестерон пригнічує вироблення простагландинів амніон-хоріон-децидуальною оболонкою (через циклооксигеназу). Доведено, що зменшення з'єднань P4 фетальної оболонки в період переважного ефекту естрогену сприяє виробленню простагландинів та початку пологів. Високе дозування P4 розглядають як можливий токолітичний засіб. Однак період напіввиведення P4 в міометрії дуже короткий [60], тому він може бути ефективним тільки за умови поєднання з іншими токолітичними засобами [61, 62]. Наприклад, поєднання природного мікронізованого P4 та ритодрину характеризується синергічним ефектом, при цьому зменшується потреба у високих концентраціях  $\beta$ -агоніста, що спричиняє потенційно тяжкі побічні реакції [63]. Прогестерон та пов'язані з ним штучні сполуки, такі як 17- $\alpha$ -гідроксипрогестерона капроат (17-ОНР-С), перевірені в клінічних дослідженнях для запобігання виникненню ПП. У жінок із попередніми ПП частота рецидивних ПП суттєво зменшилася завдяки щотижневим внутрішньом'язовим ін'єкціям 17-ОНР-С [64]. За даними метааналізу, щоденний вагінальний P4, введення якого починали приблизно на 16-му тижні вагітності (супозиторій або гель), виявився альтернативою щотижневому введенню 17-ОНР-С для профілактики спонтанних ПП у жінок з одноплідною вагітністю та попередніми спонтанними ПП. Проте рівень якості підсумкових оцінок був низьким [65].

У рандомізованих клінічних дослідженнях та метааналізі даних окремих пацієнтів встановили, що вагінальний P4 значно зменшував частоту ПП і неонатальної захворюваності чи смертності серед клінічно здорових жінок із сонографічно короткою шийкою матки, незалежно від того, чи були раніше ПП [66–70]. Проте не виявлено жодних доказів того, що 17-ОНР-С знижував ризик виникнення ПП серед клінічно здорових жінок із короткою шийкою матки [71]. У нещодавно проведеному рандомізованому плацебо контрольованому прагматичному дослідженні (дослідження ORPTIMUM) виявили, що вагінальний P4 не був пов'язаний зі зниженням ризику виникнення ПП чи складних неонатальних несприятливих наслідків та не мав довгострокової користі чи шкоди для дітей через два роки в неоднорідній сукупності жінок з одноплідною вагітністю, які мали ризик виникнення ПП [72].

Проте в оновленому сукупному метааналізі, до якого включили дані вищезазначеного дослідження, профілактичний ефект вагінального P4 був підтверджений зниженням ризиком вини-

кнення ПП на 34-му тижні вагітності або смерті плоду порівняно з плацебо (18,1% проти 27,5%; ВР, 0,66 (ДІ 95%, 0,52–0,8) [73].

Ефект Р4 у підгрупах жінок із короткою шийкою матки був подібним до описаних у двох попередніх дослідженнях (Е. Фонсека, С. Хассан) [70], включених до метааналізу Дж. Додда в Кокранівських оглядах та Ромеро в метааналізі даних окремого пацієнта; відносний ризик (ВР) для профілактики виникнення ПП становив 0,69 серед жінок із короткою шийкою матки в дослідженні ОРРТИМУМ порівняно з ВР=0,64 (до 34 тижнів) у систематичному огляді Дж. Додда, ВР=0,58 (до 33 тижнів) у метааналізі даних окремого пацієнта, проведеному Ромеро [73], та ВР=0,66 в оновленому сукупному метааналізі, включаючи дані дослідження ОРРТИМУМ. У дослідженні не виявили реального впливу Р4 на профілактику виникнення ПП серед жінок із короткою шийкою матки. Термін взаємодії наближався до статистичної значущості ( $p=0.051$ ) для неонатальних результатів у підгрупі жінок із попередніми спонтанними ПП, де ВР (ДІ 95%) для неонатальних результатів був меншим у групі Р4 (0,49, 0,30, 0,80); порівняно з 1,20 (0,56, 2,59) у комплементарній групі жінок без попередніх спонтанних ПП.

У найновіших рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (листопад 2015 р.) запропонували профілактичний вагінальний Р4 жінкам, в яких не було випадків спонтанних ПП або втрати плоду в другому триместрі, яким проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження в період між 16 та 24-м тижнем вагітності, що виявило довжину шийки матки  $<25$  мм. Профілактичний вагінальний Р4 (або профілактичний шов на шийку матки) також запропонували жінкам з анамнезом спонтанних ПП або втрати плоду у другому триместрі в період між 16 та 34-м тижнем вагітності, яким проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження в цей період, що виявило довжину шийки матки  $<25$  мм. Користь/ризик профілактичного Р4 та шва на шийку матки слід обговорювати з жінкою, враховуючи переваги пацієнтки.

При цьому все ще суперечливою є ефективність будь-яких прогестагенів серед окремих вагітних із короткою шийкою матки з клінічними симптомами для так званого вторинного або підтримувального токолізу. Ареджа та співавт. у 2013 р. [74] та Мартінез де Теяда [75] не визнали вагінальний Р4 ефективним при вищезгаданому стані, а нещодавній метааналіз, який включав дослідження, в яких шийка матки не була об'єктивно виміряна, отримали протилежні висновки [76]. Ще один метааналіз, в якому порівнювали 17-ОНР-С із плацебо / відсутністю втручання, не показав ефективності прогестагену при зменшенні випадків ПП [77]. Навіть у цьому останньому дослідженні критерії включення не вимагали об'єктивного вимірювання довжини шийки матки.

Щодо двоплідної вагітності метааналіз на основі даних окремих учасників із 13 рандомізованих клінічних досліджень показав, що лікування прогестагенами (внутрішньом'язове введення 17-ОНР-С або вагінальний природний Р4) не запобігало виникненню ПП, а також не покращувало перинатального результату серед невибраних жінок із нескладною двоплідною вагітністю [78]. Проте вагінальний Р4 може бути ефективним при зменшенні несприятливого перинатального результату близнюків серед жінок із довжиною шийки матки 25 мм. Також аналіз даних окремих учасників із рандомізованих досліджень показав збільшення частоти виникнення несприятливих перинатальних результатів у підгрупі жінок із довжиною шийки матки  $>25$  мм, які отримували внутрішньом'язово 17-ОНР-С [79].

**Рекомендації.** Жінки з попередніми випадками ПП чи абортів мають застосовувати наприкінці другого триместру щотижневі ін'єкції 17-ОНР-С або вагінальний Р4 на основі індивідуальної оцінки користі/ризиків для пацієнтки. Слід зазначити, що внутрішньом'язове введення 17-ОНР-С утричі збільшує частоту випадків гестаційного діабету серед вагітних.

Клінічно здоровим жінкам із сонографічно короткою шийкою матки (25 мм) незалежно від їхнього акушерського анамнезу призначають вагінальний Р4 для профілактики ПП та неонатальної захворюваності.

Дві форми мікронізованого вагінального Р4 застосовують щодня: 200 мг вагінальних м'яких капсул або 90 мг вагінального гелю [57].

Серед жінок із клінічними симптомами, які не народили після ПП, ефективність прогестагенів ще не з'ясована.



На підставі деяких даних, вагінальний Р4 рекомендують під час двоплідної вагітності, якщо шийка матки <25 мм. На сьогодні існують дані про явну користь неонатальних результатів. 17-ОНР-С не застосовують під час двоплідної вагітності.

### **Накладання шва на шийку матки**

Шов на шийку матки накладають для зміцнення цілісності шийки матки та її закриття, запобігання або лікування істміко-цервікальної недостатності, а також для зменшення частоти викиднів і виникнення ПП.

Метааналіз рандомізованих досліджень показав, що накладання шва на шийку матки не запобігало виникненню ПП серед усіх жінок із короткою шийкою матки, визначеною методом трансвагінальної ультрасонографії. Проте в підгрупі жінок з одноплідною вагітністю з попередніми спонтанними ПП накладання шва на шийку матки показало значне зниження ризику виникнення ПП, перинатальної захворюваності та смертності [80]. У разі наявності в анамнезі трьох або більше пізніх абортів чи ПП, незалежно від довжини шийки матки, шов на шийку матки, накладений у першій половині вагітності, пов'язували з меншою частотою випадків ПП, хоча не встановили жодної різниці між фетальним та неонатальними результатами [81].

Метааналіз даних окремих рандомізованих досліджень двоплідної вагітності, в яких жінки з короткою шийкою матки були випадково розподілені на тих, що мають шов на шийці матки, і тих, що його не мають, не показав суттєвих відмінностей у частоті випадків ПП до 34 тижнів. Проте показники дуже низької маси тіла при народженні та синдрому дихальної недостатності були значно вищими серед жінок зі швом на шийці матки, ніж у контрольній групі [82]. Аналогічні дані попереднього метааналізу показали, що при двоплідній вагітності шов на шийці матки пов'язаний з вищим рівнем виникнення ПП [80].

Жінки зі швом на шийці матки, з попереднім ультразвуковим дослідженням мають аналогічні результати, чи проходять вони трансвагінальний ультразвуковий скринінг довжини шийки матки при довжині в 25 мм або менше, чи мають шов на шийку матки під час наступної вагітності, що зазначено в анамнезі. Менше 50% групи, що проходила трансвагінальний ультразвуковий скринінг довжини шийки матки, потребували повторного ультразвукового дослідження шва на шийці матки при наступній вагітності [83, 84]. Одноплідну вагітність серед жінок із попередніми ПП можна безпечно контролювати за допомогою трансвагінального ультразвукового скринінгу довжини шийки матки порівняно з політикою звичайного шва на шийці матки, зазначеного в анамнезі. Шов на шийку матки можна залишити в меншості жінок, які мають коротку шийку матки. Непрямий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав, що шов на шийку матки та вагінальний Р однаково ефективні при профілактиці ПП серед жінок із сонографічно короткою шийкою матки та попередніми ПП [85]. Проте дослідження показали, що шов на шийку матки був пов'язаний з вищою частотою побічних реакцій у матері (пірексія, вагінальні виділення та кровотеча) та більшою кількістю випадків розродження шляхом кесаревого розтину [86].

**Рекомендації.** Жінкам із попередніми спонтанними ПП з одноплідною вагітністю та довжиною шийки матки <25 мм, виявленою під час трансвагінального ультразвукового дослідження до 24 тижнів вагітності, рекомендують накладати шов на шийку матки або застосовувати вагінальний Р4 для профілактики ПП та перинатальної захворюваності. Обидва методи можуть бути запропоновані після обговорення співвідношення користь/ризик та з урахуванням переваг пацієнтки. За існуючими даними, накладання шва на шийку матки не рекомендують при вагітності близнюками.

### **Песарій цервікальний**

Трансвагінальне розміщення пессарію навколо шийки матки використовують для підтримки шийки матки і зміни її напрямку в бік крижової кістки, а також для часткового відведення внутрішньоматкового тиску на передню стінку матки внаслідок вентрально-косого положення пессарію і сакралізації шийки, що сприяє зменшенню навантаження на неспроможну шийку внаслідок перерозподілу тиску плідного яйця на тазове дно. Нещодавно проведені рандомізовані дослідження для вивчення ефекту немедикаментозної профілактики ПП, зокрема, трансвагінального розміщення пессарію навколо шийки матки в безсимптомних пацієнток з одноплідною вагітністю

із короткою шийкою матки, дали суперечливі результати. Рандомізоване клінічне дослідження вивчення ефекту трансвагінального розміщення пессарію показало зниження частоти ПП з 27% до 6% [87], тоді як інше дослідження виявило, що ПП частіше спостерігалися в групі пессарію (9,4%) порівняно з контрольною групою (5,5%) [88].

У ході багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження (2000 р.) трансвагінального розміщення пессарію навколо шийки матки в жінок із багатоплідною вагітністю, відібраних випадково, виявили, що трансвагінальне розміщення пессарію істотно не вплинуло на зменшення рівня ПП [89, 90]. Нещодавно опубліковані дані рандомізованого контрольованого дослідження за участю 137 жінок із сонографічною довжиною шийки матки  $\leq 25$  мм показали, що трансвагінальне розміщення пессарію навколо шийки матки значно зменшило рівень ПП у вагітних двійнею [91]. Однак ці дані є суперечливими порівняно з даними попереднього дослідження підгрупи (214 жінок) із короткою шийкою матки, в якому не виявили жодних переваг трансвагінального розміщення пессарію [90]. Деякі з цих відмінностей результатів досліджень можуть бути пов'язані з відсутністю належної підготовки щодо розміщення пессарію в деяких протоколах.

**Рекомендація.** Незважаючи на перспективність і потенційно корисне співвідношення витрат та вигод, отримані дані є суперечливими щодо ефективності трансвагінального розміщення пессарію в жінок із вкороченою шийкою матки, як у разі одноплідної, так і багатоплідної вагітності. Для отримання докладнішої інформації необхідно провести подальші рандомізовані контрольовані дослідження. Протягом подальших досліджень належна підготовка щодо розташування пессарію має розглядатися як заохочувальний захід та бути гомогенізована.

**Коментар фахівця.** *Токоліз-терапія останньої надії передбачає відкладення або попередження на певний час ПП, якщо пацієнтка госпіталізована до родопомічного закладу з регулярними скороченнями матки і структурними змінами шийки матки з 22 0/7 тижнів і 36 6/7 тижнів вагітності з неушкодженими мембранами. До етіологічних причин передчасної пологової діяльності належать: відшарування плаценти, інфекції та запалення, надмірне розтягнення (багатоплідна вагітність тощо), імунологічні реакції, однак існують ідіопатичні ПП, причину яких виявити неможливо.*

За даними Lamont (2016), приблизно 75% ліків, використовуваних в акушерстві, та 90%, використовуваних у новонароджених, є неліцензійними (off-label). Це пояснюється, у тому числі, і тим, що фармацевтичні компанії не провели дослідження з безпеки та ефективності певних препаратів в окремих когортах (вагітні та новонароджені).

На окрему увагу заслуговує препарат-агоніст VOT рецепторів ліків, спеціально розроблений для впливу на передчасну пологову діяльність, для якого провели достатньо клінічних досліджень з ефективності та профілю безпеки саме для вагітної та новонародженого, хоча цей препарат спочатку був призначений для лікування дисменореї. Водночас, решта препаратів (донори оксиду азоту, блокатори кальцієвих каналів, блокатори простагландин-синтетази,  $\beta_2$ -агоністи та сульфат магнію) розроблені для лікування інших захворювань, поряд із чим у них виявлені певні токолітичні ефекти. Ці препарати не є утероспецифічними та мають багато побічних реакцій.

Унаслідок виникнення певних негативних наслідків тербуталін був віднесений FDA до так званого «чорного ящика» попередження, також 05/30/2013 були випущені Рекомендації «проти тривалого використання сульфату магнію, щоб зупинити передчасні пологи через виникнення кісткових змін у немовлят». Це привело до Висновку профільного комітету ACOG № 573 «Стосовно використання сульфату магнію в акушерстві» (вересень 2013).

Таким чином, два препарати (тербуталін і сульфат магнію) з 2013 р. видалені США з дозволенних до вибору клініцистами.

### Токоліз

Жінки з ознаками та симптомами передчасних пологових переймів найчастіше не розроджуються в короткостроковій перспективі, і багато з них, за відсутності втручання, виношують вагітність повний термін. Жінки з факторами ризику зазвичай не народжують достроково. І навпаки, у жінок, які пройшли комплекс профілактичних заходів, існує ймовірність виникнення ПП.

З практичної, клінічної точки зору, поліпшення прогнозування у всіх цих групах було б значущим щодо профілактичних заходів для вибору жінок, які повинні бути госпіталізовані до відділень неонатального догляду, та проведення внутрішньоутробної терапії щодо поліпшення результатів (наприклад, стероїди та сульфат магнію).

**Мета токолізу.** Хоча токолітики не показали поліпшення перинатального результату, вони сприяють досягненню двох цілей:

- подовження часу для ефективного застосування антенатальних кортикостероїдів;
- подовження часу для доставки вагітної до відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених [92–97].

**Коментар фахівця.** Також у терміні 23 та 26 тижнів кожний день пролонгування вагітності підвищує шанси на виживання новонароджених на 3%. Враховуючи витрати на виходження та реабілітацію дітей, народжених гранично недоношеними, їх соціалізацію, слід застосовувати саме сучасні високотехнологічні токолітики з доведеною ефективністю (атосибан), оскільки вони з високою ймовірністю сприяють пролонгуванню вагітності для досягнення зрілості плода і, таким чином, для зниження рівня інвалідності в подальшому. Це доведено в багатьох дослідженнях.

### Показання

- Початок пологів: регулярні перейми (не менше 4 на 20 хв) при гестаційному віці від 22 до 33 тижнів + 6 днів гестації.
- Динамічні зміни в шийці матки (скорочення та збільшення швидкості дилатації) [98].

**Токолітичні засоби.** У теперішній час ліцензовані лікарські засоби для токолізу включають бета-антагоністи, антагоністи рецепторів окситоцину. Інгібітори простагландин-синтази мають обмеження у використанні. На сьогодні немає жодних доказів щодо ефективності сульфату магнію, а також щодо переваг одного токолітичного засобу над іншим у пролонгуванні вагітності.

Комбінацію лікарських засобів використовують у виняткових випадках, оскільки це підвищує ризик побічних наслідків [92, 97, 99–102].

### Ліцензійні токолітичні засоби

**Бета-агоністи.** Найбільш вивчені ефекти β-агоністів (ритодрин, фенотерол) щодо матері, плоду та новонародженого [96, 98, 100]. Пошук нової форми β-агоніста обумовлений частими побічними реакціями: тахікардія, задишка, набряк легенів, серцевий напад матері, тахікардія плоду та гостра гіпоксія тощо. Введення β-агоністів викликає розслаблення міометрію шляхом їх зв'язування із селективними агоністами β<sub>2</sub>-адренорецепторів та збільшенням рівня внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що, своєю чергою, активує протеїн, блокує легкий ланцюг кінази міозину і пригнічує скоротливу активність міометрію.

Ці токолітичні засоби проникають через плацентарний бар'єр і можуть викликати тахікардію плоду та гіпоглікемію, а в деяких випадках — гіперінсулінемію після народження. Їх не призначають для тривалого лікування через значний кардіотоксичний ефект.

Бета-агоністи вводять внутрішньовенно крапельно для токолізу: починаючи з 6–8 крапель/хвилину, середня швидкість введення розчину становить 15–20 крапель/хвилину. Гексопреналін сульфату вводять у два етапи: 10 мкг внутрішньовенно болюсно або 10 мкг у 500 мл ізотонічного розчину внутрішньовенно (один або два курси). При використанні інфузоматів: 75 мкг концентрату для інфузій (3 ампули) розводять у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; швидкість введення — 0,075 мкг/хв. Фенотерол вводять внутрішньовенно (готують розчин ex tempore, розводячи в 5% розчині глюкози, ксиліту, розчині Рінгера або 0,9% розчині натрію хлориду) при початковій дозі 50 мг/хв, максимальна швидкість введення — 300 г/хв.

Введення β-агоністів потребує:

- контролю серцевого ритму вагітної кожні 15 хв;
- моніторингу крові вагітної кожні 15 хв;
- контролю глікемії кожні 4 години;

- контролю обсягу введеної рідини та діурезу;
- аускультатії легенів кожні 4 години;
- контролю стану плоду та скорочувальної активності матки [98, 100].

**Протипоказання до застосування  $\beta$ -агоністів.** Серцево-судинні розлади вагітної, тиреотоксикоз, закритокутова глаукома, цукровий діабет, кров'яні виділення при передлежанні плаценти, відшарування плаценти, порушення серцевого ритму плоду, аномалії плоду, передбачуваний розрив маткового шва.

Підтримувальна терапія (продовження введення перорального лікарського засобу) для профілактики ПП неефективна (A-1a) та має численні побічні дії [1].

**Коментар фахівця.** Слід підкреслити, що застосування  $\beta$ -агоністів має широкий спектр протипоказань щодо екстрагенітальної патології матері (додатково): ішемічна хвороба серця, аритмії в матері і плоду, міокардит, вади мітрального клапану, тяжкі захворювання печінки та нирок, легенева гіпертензія, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, аортальний стеноз (з інструкції до застосування).

Водночас атосибан у цих групах пацієнток має переваги, що обумовило його використання в групах ризику в різних країнах Євросоюзу (табл.). Клінічні переваги атосибану: має високий

| Країна          | Атосибан  | Блокатори кальцієвих каналів | $\beta_2$ -міметики   | Сульфат магнію |
|-----------------|---|------------------------------|-----------------------|----------------|
| Велика Британія | Дозволено, ліцензовано  | Дозволено, не ліцензовано    | Не дозволено          | Не дозволено   |
| Німеччина       | Дозволено<br>Має менше побічних реакцій   | Дозволено                    | —                     | Не дозволено   |
| Бельгія         | I лінія препаратів<br>(48 год +3 повторні введення)   | —                            | —                     | —              |
| Франція         | Дозволено<br>I лінія при багатоплідній вагітності   | Дозволено                    | Дозволено             | —              |
| Італія          | I лінія<br>в пацієнток групи ризику   | Еквівалент ритодрину         | Еквівалент ніфедипіну | —              |
| Швеція          | 80% госпіталів — I лінія вибору   | —                            | —                     | —              |
| Іспанія         | I лінія вибору  | —                            | —                     | —              |
| Португалія      | I лінія<br>в пацієнток із цукровим діабетом,<br>серцево-судинною патологією, групи<br>високого ризику | Має переваги                 | —                     | —              |
| Данія           | I лінія терапії   | —                            | —                     | —              |
| Норвегія        | I лінія терапії   | II лінія терапії             | —                     | —              |

профіль безпечності при значно нижчій частоті побічних реакцій. Керівництво RCOG 2015 р. не рекомендує  $\beta$ -міметики для лікування ПП. Доведено, що ПП призводять до економічних втрат у зв'язку зі значними несприятливими перинатальними наслідками. Але порівняння економічних витрат на токолітичну терапію різними методиками, відображене в метааналізі, проведеному італійськими вченими у 2011 р., виявило значні економічні переваги саме атосибану порівняно з  $\beta$ -міметиками. Ніфедипін у дослідження не включили, оскільки він не зареєстрований для лікування ПП (так само, як і в Україні).

**Антагоністи рецепторів окситоцину.** Основна дія зазначених препаратів — блокування рецепторів окситоцину, що сприяє зниженню тонуусу міометрію і зменшенню скоротливості матки без жодних небезпечних побічних реакцій: задишка, тахікардія матері та розлади серцевого ритму плоду. Токолітик цієї групи — Трактоцил (AtosibanVR) — пригнічує ефект вазопресину шляхом зв'язування його рецепторів, але не впливає на серцево-судинну систему [95, 96, 103–105].

Токолітичну терапію з атосибаном розпочинають негайно після встановлення діагнозу «початок передчасних пологів». Терапію проводять у три послідовні етапи:

1. Внутрішньовенне введення 1 флакону (0,9 мл) препарату без розведення (початкова доза — 6,75 мг протягом 1 хв).

2. Тривала інфузія атосибану у високій дозі, навантажувальна інфузія, 300 мкг/хв протягом 3 год (швидкість введення — 24 мл/год, доза атосибану — 18 мг/год).

3. Інфузія в дозі 100 мкг/хв (швидкість введення — 8 мг/год) протягом до 45 год.

Відсутність системного впливу на матір та плід, а також небезпечні побічні реакції для матері та передчасно новонародженого вирізняють антагоністів рецепторів окситоцину серед інших токолітичних препаратів [98, 99, 105, 106]. Цей факт визначає його переваги над іншими токолітичними агентами та передбачає застосування в якості препарату терапії першої лінії [103–105]. Безпека для матері та плоду дає змогу використовувати цей токолітичний засіб на амбулаторній стадії та під час переведення до акушерського відділення для інтенсивної терапії новонароджених [92, 95, 96].

**Блокатори кальцієвих каналів.** Ніфедипін, блокатор кальцієвих каналів, використовують як токолітичний препарат. Ніфедипін та  $\beta$ -агоністи мають порівнянну ефективність. Більш низький рівень побічних реакцій є перевагою терапії з ніфедипіном (А-1а). Терапію з ніфедипіном проводять у режимі дозування: 20 мг кожні 30 хв при пероральному прийомі, потім 20–40 мг кожні 4 год при сублінгвальному застосуванні протягом до 48 год від початку терапії.

Під час токолітичної терапії ніфедипіном рекомендують проводити:

- безперервний моніторинг скорочень матки і частоти серцевих скорочень плоду;
- моніторинг частоти серцевих скорочень та контроль артеріального тиску кожні 30 хв протягом першої години, далі — щогодини протягом перших 24 год, а потім — кожні 4 год [101, 107].

Протипоказання для матері: гіпотонія, хвороби серця (наприклад, недостатність аортального клапана).

Протипоказання для плоду: порушення матково-плацентарного кровотоку, дистрес плоду (тахікардія).

### Обмежене застосування токолітичних засобів

**Інгібітори синтезу простагландинів.** Механізм токолітичної дії інгібіторів синтезу простагладину (аспірин, індометацин, диклофенак) базується на блокуванні синтезу простагландинів [108].

Індометацин або диклофенак використовують у вигляді 100 мг ректальних супозиторіїв. Таку ж дозу повторюють за 1 год, потім — 50 мг кожні 4–6 год протягом 48 год. Загальна доза — не вище 500 мг, а тривалість лікування — не більше 5 діб. Індометацин рекомендують жінкам тільки у період від 22 до 32 тижнів вагітності.

Переваги інгібіторів синтезу простагладину для токолізу:

1. Індометацин або диклофенак призначають у разі нормального індексу амніотичної рідини.
2. Перед початком токолізу обсяг амніотичної рідини вимірюють і контролюють через 48–72 год. При маловодді (олігогідрамніон) терапію припиняють, а в деяких випадках дозу зменшують.

За необхідності, лікування повторюють після 5-денної перерви. У разі неефективності припинення пологової діяльності терапію відмінюють.

Протипоказання для матері: порушення згортання крові, порушення функції печінки, астма та гіперчутливість до аспірину.

Протипоказання для плоду: внутрішньоутробна затримка росту, аномалії нирок, хоріоамніоніт, маловоддя (олігогідрамніон), вади серця — вроджена недостатність клапана легеневої артерії та синдром фетофетальної трансфузії.

Вплив індометацину та інших лікарських засобів цього класу на плід у III триместрі вагітності включає: передчасне закриття артеріальної протоки; легеневу гіпертензію; уповільнення росту; порушення серцево-легеневої адаптації; стійкість до медикаментозної корекції; дегенеративні зміни міокарда; порушення функції тромбоцитів, що викликають кровотечу; внутрішньочерепний крововилив; порушення функції нирок; ниркову недостатність/вади розвитку; маловоддя (олігогідрамніон); шлунково-кишкові кровотечі або перфорацію; підвищений ризик некротичного ентероколіту. Категорія ризику вагітності за FDA: С. Під час терапії індометацином оцінюють кровотік у стовбурі легеневої артерії та тяжкість клапанної регургітації. Дослідження повторюють не

рідше 1 разу на тиждень, у разі зменшення регургітації терапію припиняють. Обсяг амніотичної рідини вимірюють 2 рази на тиждень [95, 96, 109].

### Токолітичні агенти непідтвердженої ефективності

**Сульфат магнію.** Сульфат магнію ( $MgSO_4$ ) не зареєстрований як токолітичний агент, оскільки його ефективність не доведена. Препарат призначають для зниження ризику церебрального паралічу в немовлят та в якості нейропротекторної терапії після госпіталізації пацієнтки до лікарні [110, 111].

**Протипоказання до токолізу.** Вагітність до 22 або понад 34 повні тижні; передчасний розрив плодових оболонок та вагітність понад 32 тижні; внутрішньоутробна затримка росту та/або вади розвитку плоду; хоріоамніоніт; передчасне відшарування плаценти; будь-які протипоказання до пролонгування вагітності (прееклампсія, еклампсія, серйозні екстрагенітальні захворювання матері); несумісність з життям вади розвитку плоду; внутрішньоутробна інфекція або підозра на внутрішньоутробну інфекцію; антенатальна загибель плоду; підозра на розбіжність швів на матці; підозрюваний некомпетентний матковий шрам; розкриття шийки матки  $\geq 4$  см.

**Рекомендації.** Токоліз використовують переважно для введення кортикостероїдів і/або переміщення дитини *in utero*.

- Безпечно токолітичну терапію призначають згідно з показаннями до застосування та короткостроково.
- Відсутність відповіді на токолітичну терапію може означати наявність інфекції/запалення (хоріоамніоніт і фетальний запальний синдром).
- Підтримувальні дози токолізу не ефективні та не доречні.

**Коментар фахівця.** Рішення про застосування тих або інших препаратів для токолізу базується на аналізі користі/ризиків не лише для плоду, але передусім для матері.

Як і будь-який лікарський засіб,  $MgSO_4$  має певні побічні реакції. Так, набряк легень реєструвався приблизно в 1% пацієнтів і пов'язаний з коморбідністю, що має значущий вплив на серцево-судинну систему: багатоплідна вагітність, анемія, гіпертонія, інфекція або багатоводдя. У 7% пацієнток відмічалися нудота, слабкість у м'язах, відчуття тяжкості за грудиною, відчуття нестачі повітря. Також є дані про виникнення остеопорозу в матері внаслідок тривалого застосування  $MgSO_4$ . За даними таблиці 2,  $MgSO_4$  не використовують як токолітик у жодній країні Євросоюзу.

Сульфат магнію вважають неефективним в якості токолітика, потенційно шкідливим для немовлят і неприємним для жінок. Ризик загибелі плоду і немовляти був вищим у дітей, які піддавалися дії  $MgSO_4$  (відносний ризик [BP]: 2,82; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,20–6,62), як показали 7 досліджень за участю 727 немовлят. У масштабному дослідженні MAGNET визначили певні експериментальні кінцеві точки, але його достроково зупинили внаслідок підвищеної частоти несприятливих реакцій для плоду. Смертність новонароджених у цьому дослідженні пов'язали з більш високими дозами  $MgSO_4$ . У нещодавно проведеному Кокранівському огляді виявили неефективність  $MgSO_4$  щодо запобігання передчасній пологовій діяльності та відкладанню ПП, а також пов'язали застосування  $MgSO_4$  в якості токолітика з підвищеним ризиком загальної смертності плодів, новонароджених та малюків [18]. У систематичному огляді 143 публікацій, в яких порівнювали застосування  $MgSO_4$  з плацебо або з відсутністю лікування, виявили значне збільшення ризиків «будь-яких несприятливих реакцій» (BP: 4,62; 95% ДІ: 2,42–8,83; 4 випробування, 13 322 жінки) і необхідність припинення лікування через несприятливі наслідки (BP: 2,77; 95% ДІ: 2,32–3,30; 5 випробувань, 13 666 жінок).

### Антенатальні кортикостероїди-1

Антенатальні кортикостероїди, застосовувані вагітними з ПП, поліпшують виживання, знижують ризик виникнення респіраторного дистрес-синдрому, некротичного ентероколіту та внутрішньошлуночкового крововиливу, а також один курс їх застосування не пов'язаний з жодною значною побічною дією на організм матері або плоду на ранніх термінах вагітності. Позитив-

ний вплив антенатальних кортикостероїдів був аналогічним у дослідженнях, проведених як у 1970-х роках, так і останнім часом. А це означає, що вони залишаються ефективними при сучасному догляді за новонародженими [113]. Пренатальну кортикостероїдну терапію рекомендують при будь-якій вагітності із загрозою виникнення ПП із терміном до 34 тижнів, коли очікується активний догляд за новонародженими. Незважаючи на обмежені дані рандомізованих контрольованих досліджень серед дітей віком до 26 тижнів або дуже незрілих близнюків, неекспериментальні дослідження підтверджують те, що антенатальні кортикостероїди знижують рівень смертності серед таких дітей [114, 115].

При вагітності від 34 до 36 тижнів пренатальні кортикостероїди знижують ризик короткочасних захворювань дихальних шляхів, хоча існує недостатня кількість даних про тривалі спостереження [116]. Коли їх призначають до планового кесаревого розтину з нормальною тривалістю вагітності, вони зменшують ризик потрапляння немовлят до відділень реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, хоча необхідна для лікування кількість становить понад 20 [117]. Дані спостереження за доношеними дітьми, яких піддають впливу антенатальних кортикостероїдів, обмежені.

Період оптимального лікування до пологів становить понад 24 години та менше 7 днів від початку стероїдної терапії; за 14 днів переваги зменшуються.

Існує постійна дискусія щодо того, чи слід повторювати стероїдну терапію через 1–2 тижні після першого курсу серед жінок із загрозою виникнення ПП.

Такі повторні курси не знижують ризику смерті новонароджених, ані довгострокової захворюваності, але зменшують частоту респіраторного дистрес-синдрому та інших короткострокових проблем зі здоров'ям, хоча маса тіла при народженні зменшується, а також бракує довгострокових позитивних ефектів [118]. ВООЗ рекомендує однократно повторити курс застосування стероїдів, якщо ПП не настають протягом 7 днів після початкового курсу, а подальша оцінка свідчить про високий ризик виникнення ПП протягом наступних 7 днів [119]. Навряд чи повторні курси після 32 тижнів вагітності поліпшать результат, адже недавні довготривалі дослідження не показали жодних переваг до настання шкільного віку з точки зору зниження рівня смертності чи інвалідності в разі призначення повторних курсів [120].

Бетаметазон, швидше за все, ефективніший за дексаметазон, але також має більше побічних дій. Він зменшує тіло плоду та дихальні рухи, а також змінює частоту серцебиття плоду впродовж 1–3 днів, без доказів щодо порушеного стану плоду [121]. Належне врахування цього явища має бути надане під час моніторингу стану плоду. Бетаметазон не викликає уповільнення частоти серцебиття, а також не впливає на фетальні доплери [122].

Застереження: нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження, проведене в країнах із низьким та середнім рівнем доходів, показало вищий рівень смертності серед новонароджених і поширення інфекційного захворювання серед жінок, які отримували пренатальні кортикостероїди [123, 123]. Більшість дітей при народженні мали масу тіла понад 2 кг, але ці дані підкреслили важливість адекватного датування тривалості вагітності та оцінки ризику виникнення ПП перед використанням антенатальних стероїдів [121]. Стероїди – це сильнодіючі лікарські засоби з великою кількістю потенційних побічних дій.

При правильному застосуванні вони поліпшують результат. В іншому разі переважатимуть побічні дії, такі як порушення розвитку плоду та плаценти, апоптоз у мозку та підвищені ризики інфікування [125–127]. Використання стероїдів слід зменшити шляхом адекватної оцінки ризику виникнення ПП та уникнення раннього планового кесаревого розтину. Вимірювання довжини шийки матки в поєднанні з тестом РАМГ-1 допоможе з'ясувати, які жінки мають низький ризик виникнення ПП протягом 7 днів, і, можливо, дасть змогу розсудливіше призначити антенатальні методи лікування [128]. У деяких випадках, коли необхідно провести ранній кесарів розтин, виявлення повного розвитку легень плоду може бути кращим варіантом за призначення усім жінкам стероїдного лікування [129].

**Рекомендації.** Клінічні лікарі мають пропонувати єдиний курс пренатальних кортикостероїдів усім жінкам із ризиком виникнення ПП від моменту, коли вагітність є потенційно життєздатною, і до 34 повних тижнів гестації.

Єдиний повторний курс антенатальних стероїдів може бути доцільним, якщо, за виникнення ще одного акушерського показання, перший курс застосовувався більше 1–2 тижнів тому, а також термін вагітності становив менше 32–34 тижнів.

Антенатальні стероїди можна застосовувати під час кесаревого розтину не при ПП. Однак має бути чітка медична причина для виконання раннього кесаревого розтину. А також плановий кесарів розтин не повинен проводитися раніше 39 тижнів вагітності.

Наприкінці вагітності з ризиком виникнення ПП можна призначати курс антенатальних кортикостероїдів за умови відсутності характерних симптомів хоріоамніоніту.

У жінок із симптомами ПП слід враховувати довжину шийки матки та вимірювання фібрoneктину/РАМG-1, щоб запобігти необов'язковій госпіталізації та використанню токолітичних лікарських засобів і/або антенатальних кортикостероїдів.

Клінічні лікарі мають усвідомлювати, що бетаметазон тимчасово знижує рухи плоду та змінює частоту серцебиття.

Короткочасне застосування токолітичних лікарських засобів має розглядатися при дуже ПП, щоб завершити курс пренатальних кортикостероїдів і/або під час внутрішньоутробного розвитку перевести до перинатального центру (В).

**Сульфат магнію ( $MgSO_4$ ).**  $MgSO_4$  не є ефективним токолітичним лікарським засобом, але, як доведено, він зменшує частоту виникнення церебрального паралічу в недоношених немовлят. Механізм дії полягає в тому, що  $MgSO_4$  блокує надходження кальцію в клітини у разі асфіксії. У п'ятих рандомізованих контрольованих дослідженнях, у чотирьох з яких нейропрофілактика була першочерговою метою, ВР церебрального паралічу становило 0,69 (ДІ 95% 0,54–0,87) та порушення координації рухів – 0,61 (ДІ 95% 0,44–0,85) без впливу на смертність або інші неврологічні порушення чи інвалідність протягом перших років життя [111]. Кількість, необхідна для лікування, для запобігання одному випадку середнього та тяжкого церебрального паралічу при застосуванні в період до 28 тижнів становила 30, а при застосуванні до 30 тижнів – 52.  $MgSO_4$  може мати тяжкі побічні дії для матері при застосуванні неналежно високої дози (розширення кровоносних судин, нервово-м'язове блокування).

Отже, відповідно до більшості рекомендацій, препарат застосовують лише до 32 тижнів. Кілька товариств додали  $MgSO_4$  до своїх керівних настанов, хоча недавнє довготривале спостереження за австралійською когортою не показало відмінностей до настання шкільного віку [130].  $MgSO_4$  призначають жінкам із ПП до 30 або 32 тижнів вагітності. Ударну дозу (4 г) вводять внутрішньовенно, після чого – підтримувальну дозу по 1–2 г/год протягом максимум 12 год. Невідомо, але ймовірно, що таке лікування слід повторити, якщо пологи зупиняються та починаються згодом у термін вагітності до 32 тижнів. Доза подібна до вказаної у разі прееклампсії в матері, однак невідомо, чи це правильна доза для нейропрофілактики.

**Рекомендація.** У разі виникнення ПП до 32 тижнів призначають  $MgSO_4$  для зниження ризику церебрального паралічу в новонароджених.

### **Профілактичні антибіотики для попередження передчасних пологів, пов'язаних з інфекцією**

Інфекція та запалення є важливими причинами виникнення ПП, особливо на ранніх термінах вагітності, а виявлення бактеріального вагінозу на 13–16-му тижні вагітності пов'язане з 5–7-разовим підвищенням ризику виникнення пізнього викидня та ПП на ранніх термінах [131, 132]. Хоча в окремих дослідженнях виявили ефективність антибіотикопротекції у попередженні ПП, збиває з пантелику неоднорідність методологій та результатів. Ефективність антибіотиків полягає в їх активності щодо бактеріального вагінозу або організмів, пов'язаних із ним (на сьогодні це лише кліндаміцин або метронідазол). Їх застосовують серед жінок з об'єктивними ознаками бактеріального вагінозу (не попередніми ПП невідомої етіології), а також на ранніх термінах вагітності перед зараженням і запаленням [133]. Однак донедавна жодний систематичний огляд та метааналіз, спрямовані на вирішення цього дискусійного питання, одночасно не були спрямовані на оптимальний вибір антибіотиків, пацієнтів та часу застосування [133]. У недавньому систематичному огляді кліндаміцину, який застосовували до 22 тижнів вагітності у жінок



із бактеріальним вагінозом, рівні виникнення пізнього викидня та ПП до 37 тижнів вагітності статистично значно знизилися на 80% та 40% відповідно [134].

Кліндаміцин може бути ефективнішим у лікуванні бактеріального вагінозу за метронідазол. Відповідно, навіть у добре проведених метааналізах, позитивний вплив, можливо, був відхилений включенням великих досліджень із негативними результатами, в яких застосовували метронідазол. За новою інформацією, отриманою з культурально-незалежних молекулярних методів, бактеріальний вагіноз — це не єдина структура, а синдром дисбіозів піхви різних підтипів колонії бактерій, які можуть по-різному реагувати на різні антимікробні агенти [135]. Висловлено припущення, що метронідазол, через вплив на мікробний синергізм (викорінення анаеробів, що призводять до зниження поживних речовин для росту організмів, пов'язаних із бактеріальним вагінозом, таких як *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae*, які є стійкими до метронідазолу в лабораторних умовах), може бути ефективним у підтипі дисбіозу піхви, в якому переважають анаероби, тоді як кліндаміцин може бути більш корисним у ширшому діапазоні підтипів бактеріального вагінозу [133]. Крім того, повторне обстеження та лікування кліндаміцином може бути корисним, а також кліндаміцин є не лише протизапальним, але й антимікробним засобом.

Наявність чи відсутність фагових вірусів лактобацил також може вплинути на ефективність кліндаміцину або метронідазолу [133].

Зрештою, завдяки антенатальній програмі лікування понад 20 тис. жінок у терміні вагітності від 10 до 16 тижнів із вагінальним кандидозом і трихомоніазом, пролікованими належним чином, та з бактеріальним вагінозом, пролікованим за допомогою вагінального крему кліндаміцину, знизився рівень виникнення ПП та низької маси тіла при народженні від 22,3% та 20% до 9,7% та 8,4%, не виходячи за межі граничних значень, в експериментальній групі відповідно (p<.001) [136].

### Рекомендації

- Вагітні жінки з клінічними симптомами вагінального кандидозу, трихомоніазу або бактеріального вагінозу мають пройти відповідне лікування.
- Випадок для планового обстеження всіх вагітних жінок поки не встановлений, але для цього є достатня противага, яка має бути розглянута в контексті дослідження.
- До 20 тижнів вагітності жінки з високим ступенем ризику виникнення ПП інфекційної етіології до 34 повних тижнів гестації повинні проконсультуватися та пройти обстеження на виявлення дисбіозу піхви або отримати антибіотикопротекцію.
- Жінки з рецидивною вагінальною кровотечею у другому триместрі до 20 тижнів вагітності повинні проконсультуватися щодо ризиків передчасного розриву навколоплідного міхура та виникнення ПП, а також стосовно ризиків та користі антибіотикопротекції.
- Існує все більше доказів ефективності використання кліндаміцину для профілактики, а не метронідазолу, але немає відповіді, це має бути внутрішньовагінальний чи оральний кліндаміцин (чи обидва).
- Майбутні систематичні огляди та метааналізи лікування бактеріального вагінозу під час вагітності не повинні досліджувати застосування антибіотиків, крім метронідазолу або кліндаміцину, а мають окремо аналізувати метронідазол та кліндаміцин. Слід включити лікування та переконатися, що граничні точки довільного терміну вагітності не виключають важливих досліджень.
- У майбутніх дослідженнях повинні використовуватися показники здоров'я новонароджених як основні кінцеві показники, а не сурогатні точки конкретного передчасного терміну вагітності.
- У майбутніх дослідженнях при обчисленні попереднього розміру зразка слід пам'ятати, що бактеріальний вагіноз на ранніх термінах вагітності, незалежно від того, виявлений спонтанно або після лікування антибіотиками, як і раніше, пов'язаний з показником несприятливих результатів, який вищий, ніж у жінок без бактеріального вагінозу на початковому рівні. Припущення, що виявлення бактеріального вагінозу приведе до того, що показник результатів буде таким самим, як і в жінок без бактеріального вагінозу на початковому рівні, зумовить переоцінку користі лікування бактеріального вагінозу та спричинить недооцінку необхідного розміру зразка.

**Спосіб народження недоношених немовлят**

Спосіб народження недоношених немовлят є суперечливим протягом десятиліть, оскільки показники здоров'я новонароджених залежать від багатьох факторів, включаючи перинатальне лікування, термін вагітності, застосування кортикостероїдів, наявність хоріоамніоніту та багатоплідність.

З метою зменшення частоти виникнення внутрішньоутробної гіпоксії, пов'язаної з ПП та можливими довгими пологами, політика планового кесаревого розтину була рекомендована у 80-х роках ХХ століття, навіть якщо для цього не було медичних показань [137].

**Вагінальне народження при передчасних пологах.** При низькій та надзвичайно низькій масі тіла при народженні з потиличним передлежанням плоду відсутній чіткий взаємозв'язок між способом народження та частотою виникнення ускладнень у новонароджених.

Рівень виживання та показники здоров'я дітей, народжених при одноплідній вагітності, з масою тіла при народженні менше 1500 г не різняться після кесаревого розтину та вагінального народження [138–140] або є кращими після вагінального народження [141, 142].

Кокранівський огляд способу народження недоношених дітей при одноплідній вагітності підтверджує подібні показники пологових травм, асфіксії та перинатальної смертності після кесаревого розтину та вагінального народження [143].

Крім того, рівень захворюваності серед матерів, пов'язаний з вагінальним народженням, при ПП значно нижчий порівняно з таким після кесаревого розтину (ВР 6,2; ДІ 95% 1,3–30,1). Це вказує на те, що, за відсутності фетальних та акушерських показань, при ПП слід вибирати вагінальне народження [143, 144].

**Кесарів розтин при передчасних пологах.** Затримка внутрішньоутробного розвитку немовлят, народжених передчасно при тім'яному передлежанням плоду, у період між 26 та 36-м тижнем вагітності пов'язана з вищим показником кесаревих розтинів. Цей спосіб народження підвищує частоту виживання серед немовлят із низькою масою тіла для даного гестаційного віку, народжених до 31-го тижня, але не для немовлят із низькою масою для цього гестаційного віку, народжених після 33 тижнів [145]. У дітей при одноплідній вагітності, при тім'яному передлежанням плоду, з масою тіла при народженні менше 1500 г кесарів розтин знижує рівень смертності серед новонароджених з обмеженим розвитком [139, 141].

Серед дітей, народжених на ранніх термінах вагітності від 22 до 25 тижнів, незалежно від кофакторів ризику, кесарів розтин може бути пов'язаний з кращими показниками їхнього здоров'я. При ПП із тазовим передлежанням плоду дані суперечливі: в одному ретроспективному дослідженні, проведеному при ПП із тазовим передлежанням плоду між 24 та 37-м тижнем, виявили нижчий рН артеріальної крові після вагінального народження, але різниці в рівні переведення до відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених не було [148]. Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали різні способи народження для пацієнтів із ПП при тазовому передлежанням плоду, показало непереконливі результати через низький рівень набору суб'єктів [149]. Недавній систематичний огляд, що ґрунтувався на 7 дослідженнях, показав, що рівень смертності новонароджених був нижчим у групі кесаревого розтину (3,8%), ніж у групі вагінального народження (11,5%) [150].

Серед близнюків із дуже низькою масою тіла при народженні захисний ефект від кесаревого розтину був неясним: в одному дослідженні, незалежно від передлежання плоду, кесарів розтин значно знижував частоту виникнення внутрішньошлункового крововиливу, але не впливав на несприятливі показники здоров'я новонароджених та смертність [151]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні не виявили суттєвої різниці в частоті захворюваності та смертності новонароджених після вагінального народження або кесаревого розтину [152]. Тому при передчасному народженні близнюків із тім'яним передлежанням плоду рекомендують вагінальне народження. Щодо близнюків з нетім'яним передлежанням плоду переважно проводять плановий кесарів розтин.

**Інструментальна допомога при передчасних пологах.** Вакуумне народження недоношеного плоду пов'язане з підвищеним ризиком внутрішньочерепного крововиливу через слабкість венз-

них синусів [153]. Однак у ретроспективному дослідженні, в якому порівнювали показники здоров'я недоношених немовлят (від 1500 до 2,499 г), народжених вакуумною екстракцією порівняно з вагінальним народженням, не виявили суттєвої різниці у захворюваності новонароджених [154]. У ретроспективному дослідженні, в якому порівнювали показники здоров'я пізніх недоношених немовлят (від 31 до 34 тижнів), народжених за допомогою кусачок та вакууму, не встановили різниці між цими двома групами, що свідчить про те, що обидва інструменти є безпечними [155]. У шведському популяційному дослідженні когорти показали підвищення рівня внутрішньомозкових крововиливів та спинального паралічу Ерба після вакуумного народження серед недоношених немовлят порівняно з кесаревим розтином або вагінальним народженням [156]. У керівних настановах Королівської колегії акушерства та гінекології не рекомендують вакуумну екстракцію до 34 тижнів вагітності та вважають, що безпечність не встановлена для періоду між 34 та 36-м тижнем [157].

**Рекомендації.** Передчасний термін вагітності не є показанням до кесаревого розтину, за винятком наявності конкретних акушерських причин.

Вагінальне народження є безпечним і загальноприйнятим стандартом для дітей при одноплідній вагітності та близнюків при тім'яному передлежанні плоду. Незважаючи на підвищений ризик виникнення внутрішньошлуночкового крововиливу в дітей на ранніх термінах вагітності, показники здоров'я новонароджених аналогічні тим, що спостерігалися після кесаревого розтину.

Кесарів розтин рекомендують при ПП у разі затримки внутрішньоутробного розвитку, тазового передлежання плоду, а також для близнюків при нетім'яному передлежанні плоду. Кесарів розтин не показаний, але можливий для дітей на ранніх термінах вагітності.

Народження шляхом кесаревого розтину не запобігає виникненню неврологічних ускладнень. Короткотермінові та довготермінові ризики стосовно матерів значно зростають у разі кесаревого розтину.

Інструментальну допомогу при народженні не рекомендують дітям на ранніх термінах вагітності. Проте, за необхідності, перевагу надають низькому накладенню щипців, а не вакуумній екстракції до 34 тижнів вагітності.

**Пізнє перетискання пуповини.** Пізнє перетискання пуповини в передчасно народжених немовлят пов'язане з меншою потребою в переливаннях червоних кров'яних тілець, збільшенням рівнів гемоглобіну і гематокриту, а також зі зниженням ризику внутрішньошлуночкового крововиливу та некротичного ентероколіту. Не виявлено жодних ризиків для матерів чи новонароджених. Дані щодо довгострокових результатів відсутні. Оптимальний час для затримки перетискання пуповини та потенційні ризики погано вивчені [158]. В одному дослідженні, проведеному серед немовлят, народжених до 32 тижнів, показано, що затримка перетискання пуповини на трохи більше ніж 30 с після народження призвела до потрійного зниження низького показника психомоторного розвитку за шкалою Бейлі у віці 2 років [159]. Пізнє перетискання пуповини — це проста процедура. Тому її слід застосовувати в разі відсутності серйозних протипоказань.

**Рекомендація.** Необхідно серйозно обдумати пізнє перетискання пуповини після народження недоношених дітей.

### Резюме рекомендацій

- Необхідно належним чином ідентифікувати жінок із ризиком ПП; врахувати нові фактори ризику (вік, ПМВ, стать плоду, психосоціальне навантаження, попередній кесарів розтин тощо).
- Сонографічне вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження рекомендоване всім вагітним незалежно від акушерського анамнезу на 18–23 6/7 тижнях вагітності.
- Ультразвукове вимірювання довжини шийки матки та РАМГ-1/кількісний фФН є кращими тестами для виявлення вагітної з ПП або для виключення виникнення ПП.
- Клінічно здоровим жінкам, які мають сонографічно коротку шийку матки (25 мм) у другому триместрі вагітності, з одноплідною чи двоплідною вагітністю та незалежно від акушерсько-

го анамнезу, показане лікування вагінальним прогестероном для профілактики ПП і захворюваності новонароджених.

- Виявлення вагінально-цервікальної колонізації вагінальної трихомонади та кандиди білої, що відповідно лікуються, зменшують ризик виникнення ПП.
- Дисбіоз піхви у формі бактеріального вагінозу, виявлений на ранніх термінах вагітності, рекомендовано лікувати кліндамицином, що може зменшити ризик виникнення ПП.
- Токолітичні лікарські засоби ніколи не демонстрували поліпшення перинатальних показників здоров'я, хоча здатні зупинити пологові перейми. Застосування цих засобів рекомендоване лише з певною метою (застосування кортикостероїдів і/або переведення під час внутрішньоутробного розвитку). Більше того, показане використання токолітичних лікарських засобів із низьким рівнем виникнення побічних реакцій для матері (атозибан, можливо, інгібітор простагландинів) у добре відібраних випадках і в найкоротший термін.
- Майте на увазі, що відсутність реакції на токоліз може свідчити про наявність інфекції/запалення (хоріоамніоніт та запальний синдром плоду).
- Використання стероїдів (бетаметазон або дексаметазон) показане лише за крайньої необхідності (коротка шийка матки і/або позитивний фібронектин або ранній плановий кесарів розтин). Повторне застосування стероїдів можливе один раз і лише до 32–34 тижнів вагітності.
- Застосування сульфату магнію в якості нейрозахисного препарату рекомендоване при немичних ПП до 32 тижнів вагітності.
- Передчасний термін вагітності не є показанням до кесаревого розтину, за винятком наявності конкретних акушерських причин.
- Вагінальне народження є безпечним та загальноприйнятим способом народження дітей при одноплідній вагітності та близнюків при тім'яному передлежанні плоду.
- Кесарів розтин рекомендований при ПП, у разі затримки внутрішньоутробного розвитку, тазового передлежання плоду та для близнюків при нетім'яному передлежанні плоду. Кесарів розтин не показаний, але можливий для дітей на ранніх термінах вагітності.
- Інструментальна допомога при народженні не рекомендована на ранніх термінах вагітності. Проте, за необхідності, перевагу надають низькому накладанню щипців, а не вакуумній екстракції до 34 тижнів вагітності.
- Необхідно серйозно обдумати пізні перетискання пуповини після народження недоношених дітей.

**Коментар фахівця.** *Отже, запобігання передчасному народженню дітей — це набагато більше за прийняття рішення про вибір того або іншого токолітичного препарату.*

*Стратегія попередження передчасного народження дітей включає ідентифікацію ризику (вміст фібронектину, вкорочення шийки матки) та проведення заходів із використання прогестинів при зменшеній довжині шийки матки. Ця стратегія також передбачає навчання пацієнток розпізнавати ознаки передчасної пологової діяльності, у тому числі має на меті акцентувати увагу вагітних на необхідності своєчасної госпіталізації для обрання тактики ведення вагітності та визначення методів, що усувають або зменшують наслідки передчасного народження дітей.*

Список посилань розміщений: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1323860?journalCode=ijmf20>

УДК 616.36:616.12-053.1+616.155.194

Л.П. Бутенко, С.М. Килихевич, Ю.В. Давидова

## Роль проангіогенних факторів у формуванні структур плацентарного бар'єру у вагітних із вродженими вадами серця та анемією

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):27-30; doi 10.15574/PP.2018.75.27

**Мета** — вивчити експресію плацентарного фактора росту в плацентах жінок із вродженими вадами серця, серцевою недостатністю та анемією; ретроспективно оцінити процес ангіогенезу в структурах плацентарного бар'єру в цій групі жінок.

**Пацієнти та методи.** Проаналізовано за методикою «Паспорт плаценти» (Протокол дослідження плаценти. Форма № 013–1/0, затверджено наказом МОЗ України № 417 від 19.08.2004) морфологічно-функціональні особливості 120 плацент жінок із вродженими вадами серця та анемією, а також проведено імуногістохімічні дослідження з вивчення експресії PIGF у структурах плацентарного бар'єру в цих плацентах. Використано непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії PIGF. Контрольну групу сформовано з 30 результатів аналогічних досліджень у жінок із фізіологічним перебігом вагітності, відсутністю вроджених вад серця та анемії.

**Результати та висновки.** За даними імуногістохімічного дослідження експресії PIGF у структурах плацентарного бар'єру жінок з оперованими та неоперованими вродженими вадами серця та анемією можна зробити висновок про значний вплив фактора гіпоксії на формування плацентарного бар'єру в ранніх термінах гестації, обумовлений, на нашу думку, гіпооксигенацією тканин унаслідок серцевої недостатності та зниження насиченості еритроцитів киснем. У цій групі жінок слід проводити прекоцепційне консультування, за результатами якого можна проводити заходи прегравідарної підготовки, включаючи профілактику прихованого дефіциту заліза та прогресування серцевої недостатності.

**Ключові слова:** плацентарний фактор росту, вагітні, вроджені вади серця, анемія.

### Role of proangiogenic factors in the formation of placental barrier structures in pregnant women with congenital heart defects and anaemia

L.P. Butenko, S.M. Kyhlevych, Ju.V. Davydova

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

**Objective:** to study the expression of placental growth factor (PGF) in the placenta of women with congenital heart defects, heart failure and anaemia; retrospectively evaluate the process of angiogenesis in the placental barrier structures in this group of women.

**Materials and methods.** The morphological and functional features of 120 placentas of women with congenital heart defects and anaemia were analysed using the «Placenta passport» method (Placenta study protocol. Form No. 013–1/0, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 417 dated August 19, 2004), and immune histochemical tests were conducted to study PIGF expression in placental barrier structures in these placentas. An indirect streptavidin-peroxidase method was used to detect the expression PIGF level. The control group composed of 30 results of similar tests in women with a physiological pregnancy, the absence of congenital heart defects and anaemia.

**Results and conclusions.** According to immune histochemical test of the PIGF expression in the placental barrier structures of women with operated and non-operated congenital heart defects and anaemia, inference should be drawn that the hypoxia has a substantial impact on the placental barrier formation in the early stages of gestation; is secondary, in our opinion, to the hypo-oxygenation of tissues due to heart failure and a decrease in the oxygen saturation of erythrocytes. In this group of women, preconceptional counselling should be conducted, based on the results of which can be carried out the pregravid preparation, including prevention of latent iron deficiency and heart failure progression.

**Key words:** placental growth factor, pregnant women, congenital heart defects, anaemia.

### Роль проангіогенних факторів у формуванні структур плацентарного бар'єра у вагітних з вродженими пороками серця та анемією

Л.П. Бутенко, С.М. Килихевич, Ю.В. Давидова

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка Е.Н. Лук'янової НАМН України», г. Київ

**Цель** — изучить экспрессию плацентарного фактора роста в плацентах женщин с врожденными пороками сердца, сердечной недостаточностью и анемией; ретроспективно оценить процесс ангиогенеза в структурах плацентарного бар'єра в этой группе женщин.

**Пациенты и методы.** Проанализирован по методике «Паспорт плаценты» (Протокол исследования плаценты. Форма № 013–1/0, утвержден приказом МЗ Украины № 417 от 19.08.2004) морфологические особенности 120 плацент женщин с врожденными пороками сердца и анемией, а также проведено иммуногистохимическое исследование по изучению экспрессии PIGF в структурах плацентарного бар'єра в этих плацентах. Использован непрямой стрептавидин-пероксидазный метод выявления уровня экспрессии PIGF. Контрольная группа сформирована из 30 результатов аналогичных исследований у женщин с физиологическим течением беременности, отсутствием врожденных пороков сердца и анемии.

**Результаты и выводы.** По данным иммуногистохимического исследования экспрессии PIGF в структурах плацентарного бар'єра женщин с оперируемыми и неоперируемыми врожденными пороками сердца и анемией можно сделать вывод о значительном влиянии фактора гипоксии на формирование плацентарного бар'єра в ранних сроках гестации, обусловленном, по нашему мнению, гипоксигенацией тканей вследствие сердечной недостаточности и снижения насыщенности эритроцитов кислородом. В этой группе женщин следует проводить прекоцепционное консультирование, по результатам которого можно проводить мероприятия прегравидарной подготовки, включая профилактику скрытого дефицита железа и прогресса сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** плацентарный фактор роста, беременные, врожденные пороки сердца, анемия.

**Актуальність**

У клініці вагітних із коморбідністю, зокрема, з патологією серцево-судинної системи, вирішальне значення має створення умов для фізіологічного перебігу вагітності жінкам із вродженими вадами серця (ВВС). Наявність ВВС у вагітних свідчить про ранні порушення перебігу гестаційного періоду в їхніх матерів, унаслідок того, що морфологічні зміни серця та судин відбуваються до 6-го тижня гестації.

Також дуже важливим є попередження анемії в цій групі жінок, оскільки поєднання гіпоксигенації тканин унаслідок дисциркуляторних порушень та збіднення еритроцитів киснем негативно впливають на перебіг ембріота хоріогенезу. Це може призводити до порушень ангиогенезу, а це, своєю чергою, спричиняє розвиток гіпертензивних ускладнень вагітності, додатково обтяжує перебіг вагітності в жінок із серцевою недостатністю та може зумовити дострокове розродження жінок із поєднаною коморбідністю та ускладненнями вагітності.

Одним із факторів, що достовірно впливає на ангиогенез та ендотеліальну дисфункцію, є плацентарний фактор росту (placental growth factor — PlGF). Уперше проангіогенна роль PlGF встановлена у 1997 р. [3, 6, 8].

Доведено, що вагітність є фізіологічним випробуванням для материнської серцево-судинної системи. Під час вагітності збільшується об'єм циркулюючої крові, серцевого викиду, транзиторна гіпертрофія серця, а також реструктуризація судин через децидуалізований ендометрій. Саме на реконструкцію судин, яка включає ранній неоангіогенез та пізні ремоделювання спіральних артерій, і впливає PlGF. Концентрація його у плазмі коливається під час вагітності: збільшується з I триместру, досягає піку у 26–30 тижнів (період максимального гемодинамічного навантаження) і зменшується до терміну 37–40 тижнів [5, 7, 8].

У подальших дослідженнях визначено, що проангіогенна активність сімейства VEGF (до якого належить PlGF) реалізується через активацію 2 тирозинкіназних (ТК) рецепторів, що спочатку ідентифіковані як рецептори для VEGF-A: VEGFR-1, VEGFR-2 і складаються з 7 позаклітинних Ig-подібних доменів, а трансмембранний домен та внутрішньоклітинний ТК-домен (тирозинкінази) активують димеризацію та фосфорилування. Незважаючи на тривимірну подібність із VEGF-A, PlGF

має властивість зв'язувати виключно VEGFR-1 рецептор, з високою спорідненістю порівняно з VEGF-A і VEGF-B (рис. 1) [1, 3, 4].

Слід зазначити, що зв'язування VEGFA з VEGFR1 не дає значної рецепторної активації, тоді як зв'язування VEGFB з VEGFR1 сприяє виживанню клітин. VEGFA також може зв'язуватися з VEGFR2, хоч і з нижчою спорідненістю, але це вважається ключовим регулятором ангиогенезу, що сприяє міграції ендотеліальних клітин та їх проліферації [2, 4].

У багатьох експериментальних дослідженнях щодо посилення та пригнічення функцій PlGF виявлено, що супрафізіологічний рівень PlGF сприяє патологічному ангиогенезу, що діє на різних рівнях, а саме, може безпосередньо стимулювати ріст судин, діючи на зростання, міграцію та виживання ендотеліоцитів, а також на дозрівання судин за рахунок збільшення проліферації гладком'язових клітин та підтримки проліферації фібробластів [1, 3].

Слід підкреслити, що PlGF має вирішальне значення для формування судин за рахунок впливу на клітини-прогенітори ендотеліоцитів, отримані з кісткового мозку. Також PlGF лінійно сприяє диференціюванню та активації моноцитів-макрофагів, за рахунок яких підтримується ангиогенний стимул [1, 4].

Транскрипція PlGF є виразною в трофобластичних гігантських клітинах, пов'язаних із жовточним мішком на початкових етапах ембріогенезу, що доводить його роль вукоординатії васкуляризації плаценти під час раннього ембріогенезу [2, 3].

**Мета** дослідження — вивчити експресію плацентарного фактора росту в плацентах жінок із вродженими вадами серця, серцевою недостатністю та анемією; ретроспективно оцінити процес ангиогенезу в структурах плацентарного бар'єру в цій групі жінок.

**Матеріали та методи дослідження**

Проаналізовано за методикою «Паспорт плаценти» (Протокол дослідження плаценти. Форма № 013–1/0, затверджено наказом МОЗ України № 417 від 19.08.2004) морфофункціональні особливості 120 плацент жінок із ВВС та анемією, а також проведено імуногістохімічні дослідження з вивчення експресії PlGF у структурах плацентарного бар'єру в цих плацентах. Використано непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії PlGF. Контрольну групу сформовано з 30 результатів аналогічних досліджень

Таблиця

**Висока експресія PlGF у структурах плацентарного бар'єру (3 бали), %**

| Група жінок       | Строма ворсин | Децидуальна оболонка | Ендотелій ворсин | Епітелій ворсин |
|-------------------|---------------|----------------------|------------------|-----------------|
| 1-ша (n=22)       | 81,8* **      | 27,2*                | 44,4*            | 22,7*           |
| 2-га (n=25)       | 48,0***       | 24,0***              | 44,0***          | 20,0***         |
| 3-тя (n=35)       | 42,8****      | 17,1****             | 34,2****         | 17,1****        |
| 4-та (n=38)       | 21,1          | 13,1                 | 23,7             | 10,5            |
| Контрольна (n=30) | 6,7           | 3,3                  | 6,7              | 6,7             |

*Примітки:* \* – p<0,001 при порівнянні 1 та 3-ї груп (неоперовані ВВС з анемією відносно неоперованих ВВС без анемії); \*\* – p<0,001 при порівнянні 1 та 2-ї груп (неоперовані ВВС з анемією відносно оперованих ВВС без анемії); \*\*\* – p<0,001 при порівнянні 2 та 4-ї груп (оперовані ВВС з анемією відносно оперованих ВВС без анемії); \*\*\*\* – p<0,001 при порівнянні 3 та 4-ї груп (неоперовані ВВС без анемії відносно оперованих ВВС без анемії).

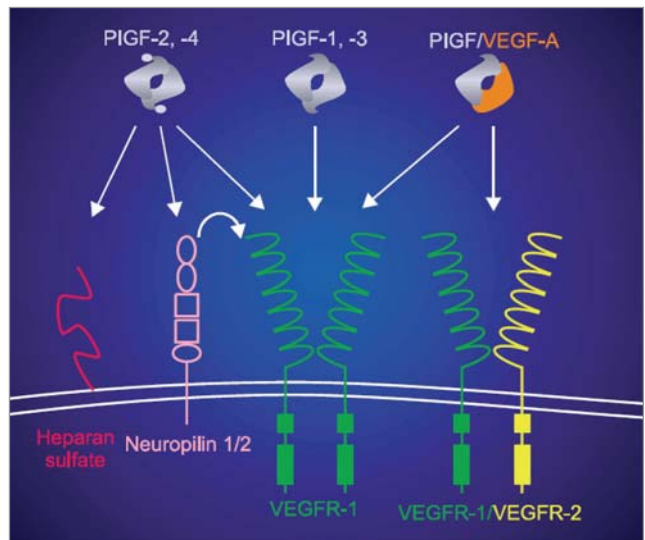
у жінок із фізіологічним перебігом вагітності, відсутністю ВВС та анемії. До 1-ї групи віднесено 22 плаценти жінок із неоперованими вродженими вадами серця (СН-I-II) та анемією, до 2-ї групи – 25 плацент жінок з оперованими вродженими вадами серця (СН 0-I) та анемією, до 3-ї групи – 35 плацент жінок із неоперованими вродженими вадами серця (СН-I-II) без анемії, до 4-ї групи – 38 плацент жінок з оперованими вродженими вадами серця (СН 0-I) без анемії.

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

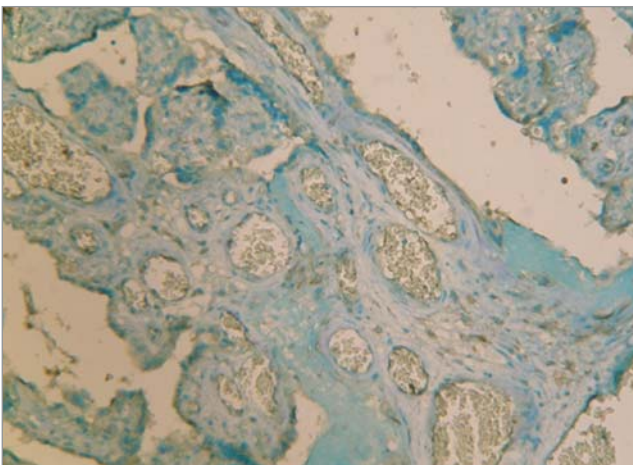
**Результати дослідження та їх обговорення**

Під час імуногістохімічного аналізу виявлено PlGF у різних структурах плацентарного бар'єру жінок із ВВС та анемією. Експресія PlGF у 2–3 та 3 бали свідчить про значний вплив гіпоксії як подразника на ранніх етапах ембріо- та ангиогенезу, що призвів до стимуляції формування судин у структурах фетоплацентарного комплексу (ФПК), (табл.).

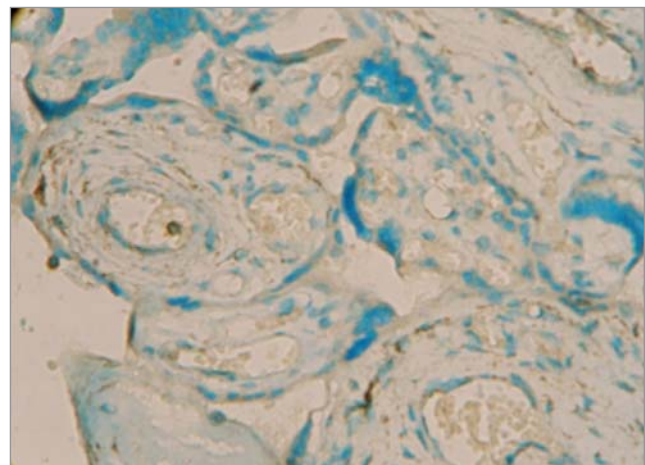
Під час імуногістохімічного дослідження експресії PlGF у групах жінок із ВВС та анемією відмічалася менш виражена експресія в плацентах жінок із неоперованими ВВС (рис. 2) порівняно з оперованими ВВС (рис. 3). Це свідчить про дисбаланс етапів раннього ангиогенезу в групі жінок із ВВС та анемією, зокрема, про активацію формування судин, при чому в адаптації ФПК до дії гіпоксії активну участь бере ендотелій судин і строма ворсинок.



**Рис. 1.** Схематичне зображення зв'язувальних властивостей ізоформ форматції PlGF (1, 2, 3, 4) із гетеродіаметром PlGF/VEGF [3]



**Рис. 2.** Осередки експресії PlGF у стромі ворсин плаценти жінки з неоперованою тетрадою Фалло



**Рис. 3.** Осередки експресії PlGF у стромі ворсин плаценти жінки з оперованою тетрадою Фалло

За даними таблиці, найбільш виражена експресія PlGF відмічалася в стромі ворсин плацент 1-ї групи. Це свідчить про необхідність виявлення анемії на етапі до настання вагітності в зазначеній групі жінок, проведення відповідного лікування та забезпечення старту вагітності при рівні гемоглобіну не нижче 120 г/л. Такий підхід забезпечить сприятливі умови для формування судин і дасть змогу уникнути впливу оксидантного стресу на ендотеліальну функцію жінок та їхніх дітей.

Водночас дуже важливим є вчасне проведення відповідних оперативних втручань для корекції ВВС, зокрема, за наявності серцевої недостатності у таких жінок. Під час порівняння експресії PlGF плацент жінок 1 та 2-ї груп до негативного впливу саме анемічного синдрому додається вплив гіпооксигенації тканин унаслідок дисгармонізації циркуляції. Показник експресії PlGF у стромі ворсин майже удвічі вищий у 1-й групі порівняно з 2-ю групою.

Подібна тенденція спостерігалася під час аналізу показників 3 та 4-ї груп, показник експресії зазначеного фактора достовірно вищий у групі жінок із неоперованими ВВС.

Однак вважаємо, що виключно підвищенням регуляції PlGF у клітинах, які піддаються впливу гіпоксії, неможливо пояснити повний спектр постгіпоксичних змін у плацентарних структурах за підходом промоутер / енхансер та виявити послідовність залучення структур, що реагують на гіпоксію, як це виявлено для VEGF-A і VEGFR-1 рецепторів.

## Висновки

За даними імуногістохімічного дослідження експресії PlGF у структурах плацентарного бар'єру жінок з оперованими та неоперованими ВВС та анемією можна зробити висновок про значний вплив фактора гіпоксії на формування плацентарного бар'єру в ранніх термінах гестації, обумовлений, на нашу думку, гіпооксигенацією тканин унаслідок серцевої недостатності та зниження насиченості еритроцитів киснем. У цій групі жінок слід проводити прекоцепційне консультування, за результатами якого можна проводити заходи прегравідарної підготовки, включаючи профілактику прихованого дефіциту заліза та прогресування серцевої недостатності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Boucher JM, Clark RP, Chong DC, Citrin KM, Wylie LA, Bautch VL. (2017). Dynamic alterations in decoy VEGF receptor-1 stability regulate angiogenesis. *Nat Commun.* 8: 156–199.
2. Carnevale D, Lembo G. (2012). Placental growth factor and cardiac inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 22: 209–212.
3. De Falco S. (2012). The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Experimental & Molecular Medicine.* 44: 1–9.
4. Djordjevic S, Driscoll PC. (2013). Targeting VEGF signalling via the neuropilin co-receptor. *Drug. Discov Today.* 18 (9–10): 447–455.
5. Harris LK, Aplin JD. (2007). Vascular remodeling and extracellular matrix breakdown in the uterine spiral arteries during pregnancy. *Reprod Sci.* 14: 28–34.
6. Holmes DI, Zachary I. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol.* 6 (2): 209.
7. Iwasaki H, Kawamoto A, Tjwa M, Horii M, Hayashi S, Oyamada A, Matsumoto T, Suehiro S, Carmeliet P, Asahara T. (2011). PlGF repairs myocardial ischemia through mechanisms of angiogenesis, cardioprotection and recruitment of myo-angiogenic competent marrow progenitors. *PLoS One.* 6: e24872.
8. Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, Vitoratos N, Kalampokas T, Botsis D, Iliodromiti Z. (2013). Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 26: 995–1002.

## Сведения об авторах:

**Бутенко Людмила Петровна** — врач акушер-гинеколог, аспирант отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Килихевич Светлана Михайловна** — к.мед.н., ст.н.с. лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел (044) 483-16-12.

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

Статья поступила в редакцию 03.06.2018 г.; принята в печать 17.09.2018 г.



УДК 618.3:616.12-053.1+616.151.194:546.72

## **А.О. Огородник, А.Ю. Лиманська, Л.П. Бутенко, Ю.В. Давидова** **Корекція дефіциту заліза у вагітних** **з природженими вадами серця,** **серцевою недостатністю та анемією**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):31-34; doi 10.15574/PP.2018.75.31

**Мета:** удосконалити лікування залізодефіцитної анемії у вагітних високого кардіального ризику.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилися 73 вагітні жінки з природженими вадами серця (ВПС) на тлі серцевої недостатності (СН) та анемії. При рівні гемоглобіну вище за 95 г/л і передбачуваному терміні пологів більше 40 днів від початку лікування вагітним призначалися препарати перорального заліза (ІІ). При рівні гемоглобіну нижче 95 г/л з метою корекції анемії призначали сахарат заліза у формі розчину для парентерального введення у ситуації, якщо передбачається абдомінальний шлях розродження з подальшим переходом на пероральні препарати заліза (ІІ) до та після пологів.

**Результати.** Використання ступінчастої схеми лікування внутрішньовенним і пероральним препаратами заліза сприяло нормалізації показників депо заліза, на відміну від призначення виключно пероральних форм препаратів заліза, а також стабілізації стану жінок. В усіх породіль, які отримали лікування за розробленим алгоритмом, не було перинатальних втрат, народження дітей у терміні менше 28 тижнів та з оцінкою за шкалою Апгар при народженні нижче 5 балів.

**Висновки.** Стабілізація стану вагітних з ВПС, СН та анемією за рахунок відсутності прогресування серцевої недостатності, нормалізації стану обміну заліза та уникнення акушерських ускладнень і перинатальних втрат доводить ефективність ступінчастої протианемічної терапії з використанням внутрішньовенного препарату заліза та перорального заліза (ІІ) у вагітних високого кардіального ризику.

**Ключові слова:** вагітність, природжені вади серця, анемія, серцева недостатність.

### **Correction of iron deficiency in pregnant women with congenital heart defects, heart failure and anaemia**

*A.O. Ogorodnyk, A.Yu. Limanskaya, L.P. Butenko, Ju.V. Davydova*

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Objective:** to improve treatment of iron deficiency anaemia in pregnant women of high cardiac risk.

**Materials and methods.** The study included 73 pregnant women with congenital heart defects (CHD) associated with heart failure (HF) and anaemia. When the haemoglobin level was above 95 g/L and the estimated delivery date more than 40 days from the treatment onset, the oral iron (II) preparations were administered to pregnant women. When the haemoglobin level was below 95 g/L, in order to correct anaemia, the iron sucrose was administered in parenteral solution in the event of abdominal delivery suggested with the succeeding transition to the oral iron (II) preparations before and after delivery.

**Results.** The use of a stepwise treatment regimen with intravenous and oral iron preparations contributed to the iron depot normalization, in contrast to the exclusively oral iron preparations administration, and stabilizing the condition of women as well as. All pregnant women who received treatment according to the developed algorithm did not have the perinatal losses, childbirth in term less than 28 gestation weeks or Apgar score lower than 5 points at birth.

**Conclusions.** Stabilization of pregnant women's condition with CHD, HF and anaemia due to the lack of HF progression, normalization of iron metabolism and avoidance of obstetric complications and perinatal losses prove the efficacy of stepwise antianaemic therapy using the intravenous iron and oral iron (Fe II) in pregnant women of high cardiac risk.

**Key words:** pregnancy, congenital heart defects, anaemia, heart failure.

### **Коррекция дефицита железа у беременных с врожденными пороками сердца, сердечной недостаточностью и анемией**

*А.А. Огородник, А.Ю. Лиманская, Л.П. Бутенко, Ю.В. Давыдова*

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

**Цель:** усовершенствовать лечение железодефицитной анемии у беременных высокого кардиального риска.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 73 беременные женщины с врожденными пороками сердца (ВПС) на фоне сердечной недостаточности (СН) и анемии. При уровне гемоглобина выше 95 г/л и предполагаемом сроке родов более 40 дней от начала лечения беременным назначали препараты перорального железа (ІІ). При уровне гемоглобина ниже 95 г/л с целью коррекции анемии назначали сахарат железа в форме раствора для парентерального введения, если предполагалось родоразрешение абдоминальным путем с последующим переходом на пероральные препараты железа (ІІ) до и после родов.

**Результаты.** Использование ступенчатой схемы лечения внутривенным и пероральным препаратами железа способствовало нормализации показателей депо железа, в отличие от назначения только пероральных форм препаратов железа, а также стабилизации состояния женщин. У всех рожениц, получивших лечение по разработанному алгоритму, не было перинатальных потерь, рождения детей в сроке менее 28 недель и с оценкой по шкале Апгар при рождении ниже 5 баллов.

**Выводы.** Стабилизация состояния беременных с ВПС, СН и анемией за счет отсутствия прогрессирования сердечной недостаточности, нормализации состояния обмена железа и избегания акушерских осложнений и перинатальных потерь доказывает эффективность ступенчатой антианемической терапии с использованием внутривенного препарата железа и перорального железа (ІІ) у беременных высокого кардиального риска.

**Ключевые слова:** беременность, врожденные пороки сердца, анемия, сердечная недостаточность.

**Вступ**

Анемія вагітних є тим патологічним фактором, що негативно впливає на здоров'я жінки під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також на стан плода та новонародженого. Підвищена частота акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з анемією та необхідність ефективного попередження залізодефіциту має медико-соціальне значення [1,2]. Дефіцит заліза є загальносвітовою проблемою та оцінюється на рівні 20–80% у жіночій популяції.

Незважаючи на численні дослідження з проблемами анемії вагітних, розроблені рекомендації, у тому числі і ВООЗ, не спостерігається суттєвої тенденції до її зниження.

За даними літератури відомо, що навіть за нормального перебігу вагітності у матері та плода знижується насичення крові киснем, зокрема у пологах. Більш суттєво це зниження спостерігається у вагітних з природженими вадами серця (ПВС) і проявляється циркуляторною або змішаною респіраторно-циркуляторною гіпоксією. Хронічна гіпоксія у матері, викликаючи дистрофічні зміни у плаценті, призводить до порушення матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу. Усе це спричиняє розвиток у плода хронічного кисневого голодування [1,2].

Найбільш несприятливою вважають анемію, що передувала вагітності. Внаслідок анемічної ангіопатії відбувається порушення формування плацентарного ложа і ранньої плацентациї з виникненням каскаду патологічних процесів, що призводять до хронічної дисфункції плаценти, гіпоксії і затримки розвитку плода. Також гемічна гіпоксія негативно позначається на функціях органів і систем материнського організму і збільшує небезпеку зриву компенсації у них [2,3]. Найбільш частими є наступні ускладнення: хронічна гіпоксія плода, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку, асфіксія різного ступеня, гіпотрофія.

Більше того, дефіцит заліза в організмі матері є однією з основних причин розвитку дефіциту заліза та анемії у новонародженого, що в неонатальному періоді обумовлює високий ризик інфекційних ускладнень [1–3]. При цьому раннє формування дефіциту заліза сприяє розвитку наслідків, що виходять за межі транзиторних трофічних розладів та анемізації. У новонароджених, матері яких хворіли на залізодефіцитну анемію (ЗДА), спостерігаються більша втрата маси тіла і більш тривале її віднов-

лення, запізниле відпадання пуповини і відстрочена епітелізація пупкової ранки у порівнянні з дітьми, матері яких мали нормальні показники гемоглобіну [1–3]. Ступінь впливу анемії залежить від її форми, важкості, тривалості, наявності супутньої патології та ускладнень вагітності. Важкі форми ЗДА можуть стати причиною перинатальної захворюваності та смертності [2].

Захворювання серцево-судинної системи (ССС) у вагітних залишаються в наш час однією з головних причин ускладнень вагітності, пологів, внутрішньоутробного пошкодження плода і високих показників материнської і перинатальної смертності. Тому необхідно розробити комплекс заходів з профілактики та лікування анемії у вагітних з ВВС та серцевою недостатністю (СН), що дозволить знизити у них частоту не лише акушерських та перинатальних, але й імовірність виникнення кардіальних ускладнень.

Останніми роками отримані дані щодо негативного впливу анемії на перебіг та наслідки хронічної серцевої недостатності (ХСН). Про актуальність даної проблеми свідчать наступні факти: поширеність анемії у хворих з ХСН суттєво перевищує аналогічний показник у загальній популяції; серед хворих з важкою ХСН смертність протягом року досягає 50%; підтверджена достовірна асоціація анемії з високим ризиком смертельного результату при СН; зниження рівня гемоглобіну відіграє істотну роль у патофізіологічних процесах при ХСН; анемія є предиктором несприятливого прогнозу у пацієнтів із ХСН [8,10].

Наявність анемії у хворих з ХСН завжди є патологічним станом. Нормальним станом можна вважати наявність у пацієнта з ХСН компенсаторного еритроцитозу. У якості основних патогенетичних напрямків розглядаються нефрогенний, запальний, постгеморагічний характер анемії, порушення всмоктування мікроелементів, гемодилуція. Найбільш вагомими потенційними причинами розвитку анемії при ХСН є: дефіцит заліза у сироватці крові (аліментарний фактор і порушення всмоктування в кишечнику) або зниження його вивільнення з депо при нормальному вмісті у сироватці крові; зниження синтезу еритропоетину (ЕПО) у нирках — так званий кардіоренальний анемічний синдром [8].

Найбільше значення на даний час відводиться фактору залізодефіциту, який, крім порушення кровотворення, призводить до зниження функції міокарда.

Таблиця 1

**Алгоритм призначення препаратів заліза вагітним  
із природженими вадами серця, серцевою недостатністю та анемією**

| Показання   | Введення Суфери (розрахунок дози за формулою Ганзоні)     | Прийом препаратів перорального заліза (II) по 100 мг двічі на день   |
|---|---|--|
| Рівень гемоглобіну менше 95 г/л і передбачувана дата пологів через 30-40 днів від початку лікування | -   | +  |
| Рівень гемоглобіну більше 95 г/л і передбачувана дата пологів 30-40 днів від початку лікування      | + (якщо передбачається абдомінальний шлях родорозрішення) | + (якщо передбачається родорозрішення через природні пологові шляхи без необхідності асистованих пологів (вкорочення потужного періоду)) |
| Рівень гемоглобіну менше 95 г/л і передбачувана дата пологів менше 20 днів від початку лікування    | +   | -  |

Дефіцит заліза є самостійним прогностичним фактором негативного результату ХСН. Вимірювані параметри фізичної витривалості за даними функціонального тесту 6-хвилинної ходи корелювали з показниками насичення трансферину залізом і значеннями феритину сироватки [8,10]. Крім того, опубліковані дані, що супутній дефіцит заліза прогнозує збільшення довгострокової смертності від усіх причин незалежно від наявності анемії або етнічної приналежності [4,5,7]. У госпіталізованих пацієнтів дефіцит заліза підвищує ризик повторної госпіталізації протягом 30 днів після виписки, збільшує ймовірність усіх причин смерті або нефатальних серцево-судинних подій (гострий коронарний синдром, важка аритмія або інсульт) [4,6,9,11].

Усе вищенаведене обумовило мету дослідження.

**Мета дослідження:** удосконалити корекцію залізодефіциту та лікування ЗДА у вагітних із ПВС шляхом запровадження алгоритму комбінованої антианемічної терапії.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було розроблено алгоритм профілактики і лікування ЗДА у вагітних із ПВС, СН з використанням ступінчастої схеми призначення препаратів заліза. Ефективність розробленого алгоритму вивчали на 73 породіллях з ПВС на тлі СН та анемії, які народили в нашій клініці. Досліджувані розподілилися наступним чином: із СН I ступеня було 34 (46,6%) жінки, а з СН II-A ступеня – 39 (53,4%). Серед жінок з СН I ступеня породіль з анемією легкого ступеня було 14 (4,2%), з анемією середнього ступеня – 20 (58,8%). Вагітні з анемією легкого ступеня серед породіль із СН II-A ступеня склали 14 (35,9%), а з анемією середнього ступеня – 25 (64,1%).

Усім вагітним з ПВС на тлі СН з анемією призначалися препарати перорального заліза (II) при рівні гемоглобіну вище за 95 г/л і передбачуваному терміні пологів більше 40 днів від початку лікування. При рівні гемоглобіну нижче 95 г/л з метою корекції анемії пацієнтам призначали препарат сахарат заліза «Суфер» («Юрія-Фарм») у формі розчину для парентерального введення, 1 мл якого містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу, у ситуації, якщо передбачається абдомінальний шлях розродження з подальшим переходом на пероральні препарати заліза (II) до та після пологів (табл. 1).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

У вагітних, які отримували лікування за розробленим нами алгоритмом, спостерігалось достовірне підвищення показників еритроцитів та гемоглобіну (табл. 2).

Слід зазначити, що використання ступінчастої схеми лікування внутрішньовенним (Суфер) і пероральним препаратами заліза від-

Таблиця 2

**Показники крові вагітних із залізодефіцитною анемією після комплексного лікування за розробленим алгоритмом**

| Показник                        | Група вагітних з ПВС, СН та анемією |                         |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|                                 | альтернативне лікування             | лікування за алгоритмом |
| Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л | 2,49±0,21                           | 3,13±0,11*              |
| Гемоглобін, г/л                 | 85,03±4,34                          | 97,11±3,86*             |
| Феритин, нм/мл                  | 9,2±1,2                             | 13,6±1,1*               |
| Залізо, мкмоль/л                | 5,96±1,03                           | 14,5±2,04*              |

*Примітка:* \* – достовірність різниці між показниками в групах без- та після отриманого лікування за розробленим алгоритмом (p<0,05).

Таблиця 3

**Динаміка показників обміну заліза у вагітних із залізодефіцитною анемією після лікування за розробленим алгоритмом**

| Показник                     | Альтернативне лікування | Лікування за алгоритмом |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| StfR/log                     | 1,4±0,9                 | 3,0±0,5*                |
| TSAT, %                      | 17,1±2,3                | 23,1±1,2*               |
| Сироваткове залізо, мкмоль/л | 6,3±0,4                 | 8,4±0,3*                |
| Феритин сироватки, мкг/л     | 14,6±0,9                | 22,5±0,5*               |

Примітка: \* – достовірність різниці між показниками ( $p < 0,05$ ).

повідно до розробленого алгоритму сприяє нормалізації показників депо заліза, на відміну від альтернативного лікування (призначення виключно пероральних форм препаратів заліза) (табл. 3).

Також спостерігається кореляційний зв'язок між показниками феритину і гемоглобіну в цій групі вагітних ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що в усіх породіль, які отримали лікування за розробленим нами алгоритмом, не було перинатальних втрат, народження дітей у терміні менше 28 тижнів та з оцінкою за Апгар при народженні нижче 5 балів.

За результатами оцінки ефективності розробленого нами алгоритму лікування і профілактики перинатальних ускладнень у жінок з ВВС на тлі СН та анемії доведено, що інтенсифікація терапії анемії із застосуванням препарату внутрішньовенного заліза (Суфер, «Юрія-Фарм»)

ізолювано або поетапно з таблетованою формою двохвалентного заліза при збереженій базовій терапії кардіальної та судинної патології, дозволяє стабілізувати стан вагітних із даною патологією, уникнути прогресування СН та необхідності проведення дострокового родорозрішення за показаннями з боку матері, плода або поєднаними, а також уникнути перинатальних втрат, народження дітей у стані важкої асфіксії.

## Висновки

Враховуючи негативний вплив ЗДА на стан матері, плода і новонародженого, особливо у вагітних групи високого кардіального ризику, вкрай актуальною проблемою, яка в Україні ще досліджена недостатньо, є розробка механізмів профілактики та лікування анемії, призначення відповідної терапії з метою покращення перинатальних наслідків та зниження акушерських ускладнень.

Стабілізація стану вагітних з ПВС, СН та анемією за рахунок відсутності прогресування серцевої недостатності, нормалізації стану обміну заліза та уникнення акушерських ускладнень і перинатальних втрат, доводить ефективність ступінчастої протианемічної терапії з використанням внутрішньовенного препарату заліза (Суфер, «Юрія-Фарм») та перорального (залізо двовалентне) у вагітних високого кардіального ризику.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдова ЮВ, Апрецова КГ, Огородник АА и др. (2013). Crucial approaches to diagnostics and anaemia treatment in pregnant women with heart failure at the extragenital pathology clinic. Ключевые подходы к диагностике и лечению анемии у беременных с сердечной недостаточностью в клинике экстрагенитальной патологии. Репродуктивная эндокринология. 6(14):32–35.
2. Давыдова ЮВ, Задорожная ТД, Бутенко ЛП, Лиманская АЮ, Огородник АА, Мокрик АН. (2016). Профилактика гипоксических фетальных осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией Перинатология и педиатрия. 2:43–48.
3. Давыдова ЮВ, Лиманская АЮ, Огородник АА. (2013). Железодефицитная анемия в XXI веке: ионные и неионные препараты железа, практические рекомендации для беременных. Здоровье женщины. 3(79):25–29.
4. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M et al. (2014). High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 16(9):984–91. doi 10.1002/ejhf.139.
5. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. (2017). Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. Am J Cardiovasc. Drugs. 17(3):183–201. doi 10.1007/s40256-016-0211-2.
6. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M et al. (2014). Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. Eur Heart J. 35(36):2468–76. doi 10.1093/eurheartj/ehu235.
7. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A et al. (2010). Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J. 31(15):1872–80. doi 10.1093/eurheartj/ehq158.
8. Kaldara-Papatheodorou EE, Terrovitis JV, Nanas JN. (2010). Anemia in heart failure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? Pol Arch Med Wewn. 120(9):354–60.
9. Nunez J, Comin-Colet J, Minana G et al. (2016). Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. Eur J Heart Fail. 18(7):798–802. doi 10.1002/ejhf.513.
10. Nunez J, Dominguez E, Ramon JM et al. (2016). Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiol. 207:365–7. doi 10.1016/j.ijcard.2016.01.187.
11. Yeo TJ, Yeo PSD, Ching-Chiew Wong R et al. (2014). Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. Eur J Heart Fail. 16(10):1125–1132. doi 10.1002/ejhf.161.

## Сведения об авторах:

**Огородник Артем Александрович** — к. мед. н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**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.

**Бутенко Людмила Петровна** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

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

Статья поступила в редакцию 18.07.2018 г.; принята в печать 12.09.2018 г.

УДК 618.3:616.714-001-08:618.8-009.17

**А.Ю. Лиманська, А.М. Наумчик, А.О. Огородник, Ю.В. Давидова**  
**Астенічний синдром вагітних як прояв віддалених**  
**наслідків перенесеної черепно-мозкової травми:**  
**особливості лікування**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):35-39; doi 10.15574/PP.2018.75.35

**Мета:** покращення загального стану та якості життя вагітних із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилися 18 жінок з 25–35 тижнів вагітності, які мали в анамнезі ЧМТ, з клінічною симптоматикою астенічного синдрому і порушень когнітивної функції (як прояв віддалених наслідків ЧМТ) під час даної вагітності. Усі вагітні за рекомендацією невропатолога отримували препарат цитиколіну. Психоемоційний стан та показники якості життя жінок досліджували за спеціальними анкетами до і після лікування.

**Результати та висновки.** Лікування вагітних із віддаленими наслідками ЧМТ вимагає комплексного підходу, оскільки такі жінки мають суттєві порушення психоемоційної сфери та когнітивні розлади, що зумовлено органічною патологією мозку та потенціюється наявністю вагітності. Терапія цитиколіном сприяє зменшенню виразності когнітивних порушень, поліпшенню самопочуття і працездатності.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, вагітність, астенічний синдром, якість життя.

**Asthenic syndrome in pregnant women as a manifestation of the long-term effects of previous cranio-cerebral injury: treatment characteristics**

*A.Yu. Limanskaya, A.M. Naumchyk, A.O. Ogorodnyk, Iu.V. Davydova*

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Objective:** to improve the general condition and life quality of pregnant women with cranio-cerebral injury (CCI) in the past medical history.

**Materials and methods.** There were 18 women with 25–35 gestation weeks who had a history of CCI, with clinical symptoms of asthenic syndrome and cognitive impairment (as a manifestation of long-term effects of CCI) during the current pregnancy. All pregnant women on the recommendation of a neurologist were administered the drug citicoline. The psychoemotional state and life quality indicators were examined using special questionnaires before and after the treatment.

**Results and conclusions.** Treatment of pregnant women with long-term consequences of CCI requires a comprehensive approach, since such women have significant psycho-emotional and cognitive disorders that are caused by organic brain pathology and potentiated by the presence of pregnancy. The therapy with citicoline helps reducing the severity of cognitive impairment, improves well-being and performance capability.

**Key words:** cranio-cerebral injury, pregnancy, asthenic syndrome, quality of life.

**Астенический синдром беременных как проявление отдаленных последствий перенесенной черепно-мозговой травмы: особенности лечения**

*А.Ю. Лиманская, А.М. Наумчик, А.А. Огородник, Ю.В. Давидова*

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

**Цель:** улучшение общего состояния и качества жизни беременных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в анамнезе.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 18 женщин с 25–35 недель беременности, имевших в анамнезе ЧМТ, с клинической симптоматикой астенического синдрома и нарушений когнитивной функции (как проявление отдаленных последствий ЧМТ) во время данной беременности. Все беременные по рекомендации невропатолога получали препарат цитиколина. Психозоциональное состояние и показатели качества жизни женщин исследовали по специальным анкетам до и после лечения.

**Результаты и выводы.** Лечение беременных с отдаленными последствиями ЧМТ требует комплексного подхода, поскольку такие женщины имеют значительные нарушения психозоциональной сферы и когнитивные расстройства, что обусловлено органической патологией мозга и потенцируется наличием беременности. Терапия цитиколином способствует уменьшению выраженности когнитивных нарушений, улучшению самочувствия и трудоспособности.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, беременность, астенический синдром, качество жизни.

**Вступ**

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з провідних причин смертності та інвалідації працездатного населення в індустріально розвинених країнах. Як причина летальності травматизм займає третє місце, поступаючись лише захворюванням серцево-судинної системи та онкологічним [7,14].

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду стани, що виникають після ЧМТ, позначені терміном «посткомоційний (або постконтузійний) синдром», що вказує на наявність когнітивних, емоційних і поведінкових порушень [2,7].

Зазвичай у хворого спостерігається кілька синдромів, які в динаміці післятравматичного

стану можуть змінюватися за характером і ступенем інтенсивності. Церебрально-вогнищевий синдром переважно розвивається у хворих у гострій фазі ЧМТ, які перенесли важку травму. Клінічно він проявляється різними варіантами порушення вищих коркових функцій, руховими і чутливими розладами, ураженнями черепних нервів. Психопатологічний синдром у тій чи іншій мірі формується у більшості хворих, які перенесли ЧМТ. Виділяють: астено-невротичний, іпохондричний, фобічний (страх, нав'язливі думки, дії) синдроми; синдроми субпсихотичного рівня: гіпоманіакальний, депресивний, параноїальний; синдроми дезінтеграції свідомості — корсаковський синдром і глобальна амнезія, агнозія, апраксія, тощо [2,7,14].

Найчастіше у віддаленому періоді ЧМТ розвивається вегетативно-дистонічний синдром у зв'язку з ураженням центрів вегетативної регуляції і виникненням біохімічних, нейрогормональних і нейроендокринних розладів. Суб'єктивно домінують головні болі, прояви астенії, різноманітні сенсорні порушення. Об'єктивно відзначається розсіяна органічна симптоматика, акроціаноз кінцівок, гіпергідроз, зміни дермографізму шкіри. Пароксизмальні стани виникають за типом симпатоадреналових або вагоінсулярних пароксизмів, але частіше мають поєднаний перебіг. Виразність і структура вегетативно-дистонічного синдрому є основою формування і розвитку серцево-судинної патології у віддаленому періоді ЧМТ, зокрема раннього церебрального атеросклерозу, гіпертонічної хвороби [2].

Астенічний синдром часто займає провідне місце у клінічній картині ЧМТ, що проявляється в усіх її періодах. Найчастіше зустрічається проста астенія у вигляді психічної і фізичної виснаженості з різким зниженням ефективності розумової діяльності, порушенням сну [2].

Окремо виділяють посттравматичний епілептичний синдром, який належить до локально обумовленої симптоматичної епілепсії і розвивається у понад 10% випадків віддалених наслідків ЧМТ, характеризується різноманітністю клінічних форм, обумовлених характером і локалізацією зони травматичного ураження головного мозку. Найчастіше напади посттравматичної епілепсії починаються в перший рік після ЧМТ; зустрічаються прості і складні парціальні припадки, а також генералізовані припадки [2,14].

Вторинне ушкодження мозку при ЧМТ має універсальний ішемічно-гіпоксичний механізм.

Існування такого універсального механізму об'єднує проблему травми мозку з проблемою церебрального інсульту [1,2].

Це дозволяє говорити про показання до проведення нейропротективної терапії — захисту мозку від факторів вторинного пошкодження протягом усього посттравматичного періоду.

Одним із патогенетичних напрямків лікування, які довели свою ефективність у клінічних дослідженнях при гострій (церебральний інсульт) і хронічній ішемії мозку, є комплексна нейропротективна терапія [1,5,8].

На фармакологічному ринку України існує препарат «Нейроцитин» («Юрія-Фарм») — це ізоосмолярний інфузійний препарат зі збалансованим електролітним складом, доповненим молекулою діючої речовини цитиколіну. Препарат поповнює дефіцит об'єму циркулюючої крові. Лактат, який входить до складу препарату, внаслідок метаболічних процесів перетворюється на аніони бікарбонату, що слабко змінює реакцію крові у лужний бік. Розчин має також дезінтоксикаційний ефект внаслідок зниження концентрації токсичних продуктів у крові та активації діурезу.

Діюча речовина — цитиколін — є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину) — основного структурного компонента всіх клітинних мембран, включаючи мембрани нейронів. У даний час цитиколін займає перше місце в арсеналі нейропротективних препаратів у зв'язку з його мембраностабілізуючою дією, активацією біосинтезу фосфатидилхоліну; підтриманням нормального рівня кардіоліпіну і сфінгомієліну; безпосередньою участю у синтезі ацетилхоліну; пригніченням активності фосфоліпази А2; оптимізацією процесів енергозабезпечення в нейронах, тощо. Будучи донатором холіну, він стимулює медіаторні процеси, пов'язані з участю ацетилхоліну. Усе це в сукупності пояснює позитивні ефекти препарату, а також результати багатьох досліджень і Кокранівського метааналізу, які визначають показання до його застосування при гострій і тривалій хронічній ішемії мозку [4,9].

За даними нашої клініки, віддалені наслідки ЧМТ у вагітних проявляються здебільшого у вигляді астеничного синдрому (головний біль, порушення фізичної витривалості, виразна лабільність нервової системи із підвищенням тривожності і роздратованості), порушень когнітивної функції (зниження пам'яті, уваги, мислення), у 8% вагітних виникала посттравматична епілепсія.

Цитиколін сприяє підвищенню рівня мозкової діяльності, знижує рівень амнезії, поліпшує стан при когнітивних, сенситивних і моторних розладах [3,10].

Особливого значення набуває корекція наслідків ЧМТ під час вагітності з метою покращення загального стану та якості життя жінок.

**Матеріал та методи дослідження**

Нами було досліджено порушення психо-емоційного стану та показник якості життя у 18 вагітних з 25–35 тижнів вагітності, які мали в анамнезі ЧМТ та клінічну симптоматику астенічного синдрому і порушень когнітивної функції (як прояв віддалених наслідків ЧМТ) під час даної вагітності. Усі вагітні також були обстежені невропатологом з отриманням відповідних рекомендацій (Магне В6, препарати вітамінів групи В).

Враховуючи наявність виразного посттравматичного астенічного синдрому з порушенням когнітивної функції, усі вагітні за рекомендаціями невропатолога отримували препарат «Нейроцитин» по 100 мл 1 раз на добу внутрішньовенно краплинно 5–7 днів, залежно від швидкості покращення неврологічної симптоматики. Використання парентерального шляху введення препарату обумовлено необхідністю отримання швидкого ефекту, на відміну від пероральних форм.

Ефективність лікування оцінювали за індивідуальним рівнем стресостійкості до та після використання Нейроцитину, який визначали за сумою балів, що характеризували адаптивність, емоційність та тривожність (за модифікованим запитальником Спілбергера) [11,13]. Відповідно до отриманої кількості балів зазначені показ-

ники розцінювали які низькі, помірні або високі (табл. 1).

За отриманими балами для кожної вагітної визначали індекс стресостійкості (Ic) за формулою:

$$Ic = \frac{A}{E + T},$$

де А – адаптивність; А = а × 2,78, де а – сума балів адаптивності у даної вагітної; 2,78 – коефіцієнти розрахунку; Е – емоційність, Е = е × 4,16, де е – сума балів емоційності у даної вагітної; 4,16 – коефіцієнти розрахунку; Т – тривожність; Т = т × 4,76, де т – сума балів тривожності у даної вагітної; 4,76 – коефіцієнти розрахунку.

Для об'єктивної оцінки стану здоров'я та ефективності лікування препаратом «Нейроцитин» вагітних з віддаленими проявами ЧМТ визначали показник якості життя до та після лікування за спеціальною шкалою-запитальником.

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

1. Фізичне функціонування.
2. Рольова діяльність.
3. Тілесний біль.
4. Загальне здоров'я.
5. Життєздатність.
6. Соціальне функціонування.
7. Емоційний стан.
8. Психічне здоров'я.

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

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду жінок.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Привертали увагу виразні зміни у психоемоційній сфері вагітних, що мали в анамнезі ЧМТ,

Таблиця 1

**Оцінка показників психоемоційного стану вагітної, бали**

| Оцінка  | Адаптивність | Емоційність | Тривожність |
|---------|--------------|-------------|-------------|
| Низька  | 0–12         | 0–8         | 0–7         |
| Помірна | 13–24        | 9–16        | 8–14        |
| Висока  | 25–36        | 17–24       | 15–21       |

**Середні показники психоемоційного стану вагітних з віддаленими наслідками черепно-мозкової травми до та після проведеного лікування, бали**

Таблиця 2

| Група вагітних               | Адаптивність | Емоційність  | Тривожність  | Індекс стресостійкості |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| Здорові                      | 26,0±1,2     | 6,7±0,83     | 5,4±0,42     | 1,02±0,035             |
| До лікування                 | (11,5±0,9)*  | (19,4±0,64)* | (19,2±0,69)* | (0,30±0,034)*          |
| Після лікування (Нейроцитин) | (20,1±0,32)* | (10,4±0,24)* | (12,2±1,31)* | (0,93±0,014)*          |

Примітка: \* – достовірність різниці (p<0,05) показників до та після проведеного лікування.

Таблиця 3

**Емоційні розлади у жінок з віддаленими наслідками черепно-мозкової травми, абс. (%)**

| № | Симптом                          | Усі досліджувані |                              |
|---|----------------------------------|------------------|------------------------------|
|   |                                  | до лікування     | після лікування Нейроцитином |
| 1 | Погіршення фізичної витривалості | 18 (100)         | 8 (44,4)                     |
| 2 | Порушення сну                    | 18 (100)         | 3 (16,6)                     |
| 3 | Роздратованість                  | 16 (88,8)        | 6 (33,3)                     |
| 4 | Плаксивість                      | 15 (83,3)        | 5 (27,7)                     |

Таблиця 4

**Показник якості життя за даними шкали IBS-QOL, бали**

| Досліджувані вагітні         | Кількість балів за даними запитальника |
|------------------------------|--|
| До лікування Нейроцитином    | 61–65                                  |
| Після лікування Нейроцитином | 89–96                                  |

порівняно зі здоровими вагітними. Вони значно частіше, ніж здорові вагітні, скаржилися на появу відчуття тривоги, сльозливість, головний біль, порушення сну та апатію, що значно знижувало якість життя. Із таблиці 2 видно, що у досліджуваних жінок до проведення комплексного лікування Нейроцитином відмічався низький рівень стресостійкості ( $0,3 \pm 0,034$ ), низький рівень адаптивності ( $11,5 \pm 0,9$ ) та високі рівні емоційності і тривожності ( $19,4 \pm 0,64$  та  $17,2 \pm 0,69$  відповідно).

Після лікування вагітні відмічали суттєве покращання психоемоційного стану: підвищувались адаптивність та індекс стресостійкості, знизився рівень емоційної лабільності і тривожності ( $p < 0,05$ ).

Під час психологічного інтерв'ю та спостереження виявлено суттєве покращання емоційної складової досліджуваних вагітних після проведеного лікування (табл. 3).

Так, у понад 50% вагітних після проведеного лікування спостерігалось покращання фізичної витривалості, у понад 70% жінок покращився сон та суттєво зменшились роздратованість і плаксивість.

Слід зазначити, що у 16 (88,8%) вагітних після отриманого лікування покращились пам'ять і увага.

Визначення показника якості життя довело ефективність нейропротекторної дії Нейроцитину, що проявилось підвищенням рівня досліджуваного показника в групі вагітних після проведеного лікування. З табл. 4 видно, що показник якості життя у жінок з клінічними проявами посттравматичної астеної до лікуван-

Таблиця 5

**Кореляційний зв'язок між проявами посттравматичного астеничного синдрому до і після проведеного лікування та показниками якості життя**

| Показник шкали                      | До лікування | Після лікування |
|-------------------------------------|--------------|-----------------|
| PF (фізичне функціонування)         | -0,816       | -0,298          |
| SF (соціальне функціонування)       | -0,820       | -0,204          |
| MH (самооцінка психічного здоров'я) | -0,904       | —               |
| BP (наявність головного болю)       | -0,943       | -0,101          |
| RP (рольове фізичне функціонування) | -0,812       | *               |
| VT (життєздатність)                 | -0,829       | *               |
| GH (загальний стан здоров'я)        | -0,844       | -0,303          |
| RE (емоційність)                    | -0,869       | -0,302          |

Примітка: \* – відсутність достовірного корелятивного зв'язку.

ня «Нейроцитином» становив 61–65 балів. Після лікування у жінок суттєво покращилась якість життя, що відповідає значенням показника 80–96 балів.

Привертає увагу, що визначені закономірності профілю якості життя у жінок з віддаленими наслідками ЧМТ, що проявились у виразному астеничному синдромі із порушеннями когнітивної функції, тісно пов'язані з проведеним лікуванням препаратом «Нейроцитин».

### Висновки

Враховуючи, що при фізіологічному перебігу вагітності жінка має певну тривогу за майбутнє потомство, а у жінок із клінічними проявами віддалених наслідків ЧМТ є органічні причини для ще більшого порушення психоемоційного стану, доцільним є призначення нейропротектора Нейроцитину для корекції емоційної сфери та когнітивних розладів, які супроводжують посттравматичний астеничний синдром у такого контингенту вагітних.

Особливий склад препарату «Нейроцитин» – діюча речовина цитиколін та сбалансований комплекс електролітів – дозволяє зменшити ішемію, відновити рівень об'єму циркулюючого руслу, покращити перфузію тканин.

Оцінка якості життя, як одного з критеріїв ефективності надання медичної допомоги у світовій медицині та показника визначення прогнозу і тактики лікування, показала ефективність застосування Нейроцитину. Терапія цитиколіном сприяє зменшенню виразності когнітивних порушень, поліпшенню загального самопочуття і працездатності.



Виникає необхідність комплексного підходу до лікування вагітних із віддаленими наслідками ЧМТ, оскільки такі жінки мають суттєві порушення психоемоційної сфери та когнітивні розлади, що зумовлено органічною патологією мозку та потенціюється наявністю вагітності.

Препарат «Нейроцитин» («Юрія-Фарм», Україна) має доведений профіль безпеки і може використовуватись у вагітних за показаннями за наявності клінічно значущих проявів віддалених наслідків ЧМТ, зокрема за наявності виразного астеничного синдрому із когнітивними розладами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Alvarez-Sabin J, Roman GC. (2011). Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 42:40–43.
2. Bramlett HM, Dalton DW. (2004, Feb. 1). Pathophysiology of Cerebral Ischemia and Brain Trauma: Similarities and Differences. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000111614.19196.04>
3. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano P et al. (2013). Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*.8:131–7.
4. Davalos A et al. (2012). Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*.380:349–57.
5. Davalos A, Secades J. (2011). Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 42:36–9.
6. Grieb P. (2014). Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*. 28;3:185–193.
7. Guidelines for the Management of a Pregnant Trauma Patient (2015). *J Obstet Gynaecol Can*. 37(6):553–571.
8. Krupinski J, Abudawood M, Matou-Nasri S et al. (2012). Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc. Cell*. 4.20. doi 10.1186/2045–824X-4–20.
9. Qureshi I, Endres JR. (2010). Citicoline: a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties. *Natural Medicine Journal*.2;6:11–25.
10. Saver JL. (2008). Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 5;4:167–177.
11. Secades JJ. (2012). Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature. *Rev Neurol*. 54;3:173–179.
12. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
13. Spielberger CD. (1989). *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography*. 2<sup>nd</sup> ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
14. Vulkov I, Bozhinov P (2016). Head injury during pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)*.55(2).

## 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.

**Наумчик Алена Николаевна** — врач акушер-гинеколог, аспирант отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Огородник Артем Александрович** — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины 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 НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 18.06.2018 г.; принята в печать 11.08.2018 г.

УДК 618.3-008.6-08:615.246.2

## А.О. Огородник, А.Ю. Лиманська, А.О. Тарнавська, Ю.В. Давидова Ентеросорбція в лікуванні раннього токсикозу вагітних групи високого ризику

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):40-44; doi 10.15574/PP.2018.75.40

**Мета** — оцінити ефективність препарату Атоксил гель у вагітних групи високого ризику з раннім токсикозом легкого ступеня тяжкості.**Пацієнти та методи.** Вивчено ефективність препарату Атоксил гель (виробництва ТОВ «Орісил-Фарм») у вагітних із раннім токсикозом легкого ступеня тяжкості. До досліджуваної групи увійшли 87 вагітних жінок із серцево-судинною патологією. За умовою, із дослідження виключено вагітних з екстрагенітальною патологією, яка могла б спричинити появу нудоти та блювання (патологія шлунково-кишкового тракту, серцева недостатність тяжкого ступеня, інфекційні захворювання тощо). Досліджено якість життя за спеціальним опитувальником Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs). Усі вагітні отримували препарат Атоксил гель у стіках (1 стік-пакет 20 г гелю 3 рази на добу) протягом 10–14 днів.**Результати.** Висока сорбційна ємність Атоксилу відносно мікроорганізмів і бактеріальних токсинів, можливість застосування помірних терапевтичних доз завдяки збільшеній площі активної поверхні, підвищена швидкість зв'язування бактерій та їх токсинів обумовлює швидкий терапевтичний ефект. Селективність сорбційної дії препарату відносно патологічних білків і білків-адгезинів на поверхні мембран патогенних мікроорганізмів, обумовлена структурою сорбенту та заснована на електрохімічній взаємодії часточок, надає додаткову перевагу в застосуванні. Відсутність ризику втрати корисних речовин (амінокислот, вітамінів та мінералів), що надходять до організму з їжею, робить цей препарат сорбентом першочергового вибору в клініці ведення вагітних. Застосування Атоксилу гелю не збільшує частоти закрепів, що дуже важливо в період вагітності.**Висновки.** Неінвазивний характер використання Атоксилу, пероральний прийом, зручність у застосуванні, висока ефективність при ранньому токсикозі — все це сприяє поліпшенню якості життя та загального самопочуття вагітних. Високий профіль безпеки дає змогу рекомендувати вищезазначений препарат для лікування раннього токсикозу легкого ступеня тяжкості.**Ключові слова:** вагітність, ранній токсикоз, ентеросорбент, Атоксил.

### Enterosorption in treatment of high risk pregnant women with early pregnancy toxemia

A.O. Ogorodnyk, A.Yu. Limanskaya, A.O. Tarnavska, Ju.V. Davydova

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Objective:** to evaluate the efficacy of Atoxil gel in high risk pregnant women with mild early pregnancy toxemia.**Materials and methods.** The efficacy of the drug Atoxil gel (manufactured by TOV «Orisil-Farm») in pregnant women with mild early pregnancy toxemia was studied. The study group included 87 pregnant women with cardiovascular pathology. According to the entry criteria, pregnant women with extragenital pathology, which may cause nausea and vomiting (gastrointestinal pathology, severe heart failure, infectious diseases, etc.), were excluded from the study. The quality of life was studied using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) questionnaire. All pregnant women were administered the drug Atoxyl gel in sticks (1 stick pack of 20 g of the gel 3 times a day) for 10-14 days.**Results.** The high sorption capacity of Atoxil against microorganisms and bacterial toxins, the possibility of using moderate therapeutic doses due to the increased active surface area, the increased binding to bacteria and their toxins contribute to a rapid therapeutic effect. The selectivity of sorption action of the drug against pathological proteins and adhesive proteins on the membranous surface of the pathogenic microorganisms, due to the sorbent structure and based on the electrochemical interaction of particles, provides an additional benefit of its administration. No risk of loss of nutrients (amino acids, vitamins and minerals), obtained by the body from food, makes this sorbent a prime choice drug in the clinical management of pregnant women. The use of Atoxyl gel does not increase the constipation, which is very important during pregnancy.**Conclusions.** The non-invasive pattern of Atoxil use, oral administration, ease of administration, high efficacy in early pregnancy toxemia — all these factors contribute to improving the life quality and general well-being of pregnant women. The high safety profile allows recommending the aforementioned drug for the treatment of mild early pregnancy toxemia.**Key words:** pregnancy, early pregnancy toxemia, intestinal sorbent, Atoxil.

### Энтеросорбция в лечении раннего токсикоза беременных группы высокого риска

А.А. Огородник, А.Ю. Лиманская, А.О. Тарнавская, Ю.В. Давыдова

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

**Цель** — оценить эффективность препарата Атоксил гель у беременных группы высокого риска с ранним токсикозом легкой степени тяжести.**Пациенты и методы.** Изучена эффективность препарата Атоксил гель (производства ООО «Орисил-Фарм») у беременных с ранним токсикозом легкой степени тяжести. В исследуемую группу вошли 87 беременных женщин с сердечно-сосудистой патологией. По условиям, из исследования исключены беременные с экстрагенитальной патологией, которая могла бы вызвать появление тошноты и рвоты (патология желудочно-кишечного тракта, сердечная недостаточность тяжелой степени, инфекционные заболевания и т.д.). Исследовано качество жизни по специальному опроснику Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs). Все беременные получали препарат Атоксил гель в стиках (1 стик-пакет 20 г геля 3 раза в сутки) в течение 10–14 дней.**Результаты.** Высокая сорбционная емкость Атоксила по отношению к микроорганизмам и бактериальным токсинам, возможность применения умеренных терапевтических доз благодаря увеличенной площади активной поверхности, повышенная скорость связывания бактерий и их токсинов обуславливает быстрый терапевтический эффект. Селективность сорбционного действия препарата по отношению к патологическим белкам и белкам-адгезинам на поверхности мембран патогенных микроорганизмов, обусловленная структурой сорбента и основана на электрохимическом взаимодействии частиц, является дополнительным преимуществом в применении. Отсутствие риска потери полезных веществ (аминокислот, витаминов и минералов), которые поступают в организм с едой, делает этот препарат сорбентом первоочередного выбора в клинике ведения беременных. Применение Атоксил геля не увеличивает частоту запоров, что очень важно в период беременности.**Выводы.** Неинвазивный характер использования Атоксила, пероральный прием, удобство в применении, высокая эффективность при раннем токсикозе — все это способствует улучшению качества жизни и общего самочувствия беременных. Высокий профиль безопасности позволяет рекомендовать вышеупомянутый препарат для лечения раннего токсикоза легкой степени тяжести.**Ключевые слова:** беременность, ранний токсикоз, энтеросорбент, Атоксил.

За даними статистики останнього десятиліття, до 60–80% вагітних скаржаться на нудоту і запаморочення вранці. Слід зазначити, що у 35% вагітних клінічні прояви такого ускладнення вагітності хоча і не призводять до госпіталізації, але значно погіршують якість життя, працездатність і сімейні стосунки [1, 2, 4, 5, 11].

При блюванні вагітних спостерігається порушення гемодинаміки, нейроендокринної регуляції, метаболізму. А це приводить до зміни реологічних властивостей крові (зниження об'єму циркулюючої крові, підвищення рівня гематокриту, збільшення в'язкості крові); порушення екскреції глюкокортикоїдів та естрогенів; зниження рівня глікогену, білково-синтезуючої та антиоксидантної функції печінки; порушення водно-сольового обміну; зрушення кислотно-лужного стану в бік ацидозу; накопичення недоокислених продуктів розпаду жирів; підвищення агрегаційної здатності еритроцитів [6–8].

Блювання вагітних — складний клінічний синдром, для якого характерні розлади травлення, що, своєю чергою, спричиняють розвиток дегідратації, порушення жирового, білкового, вуглеводного обміну і викликають електролітний дисбаланс. Розрізняють такі ступені тяжкості блювання вагітних: легкий, середній і тяжкий (надмірне блювання). У нашому дослідженні представлені жінки з легким ступенем раннього токсикозу. При легкому ступені тяжкості блювання виникає до 5 разів на добу, частіше натще або пов'язане зі вживанням їжі та неприємними запахами при стабільному загальному стані вагітної [6, 10, 11].

Фізикальне обстеження при легкому ступені токсикозу проявляється у вигляді помірної тахікардії, артеріальної гіпотензії, а лабораторні дані — у межах норми [3, 10].

З огляду на наявність порушень детоксикаційної функції печінки та явищ ацидозу в патогенезі раннього токсикозу, доцільно включити до терапії раннього токсикозу ентеросорбенти.

Ентеросорбція — це метод лікування різних захворювань, що базується на здатності ентеросорбентів зв'язувати і виводити з організму різні екзогенні речовини, мікроорганізми та їх токсини, ендогенні проміжні продукти обміну, які можуть накопичуватися або проникати в порожнину шлунково-кишкового тракту. З клінічної практики відомо, що лікувальний ефект застосування ентеросорбентів протягом 5–7 днів є співставним з ефектом

гемосорбції. Але основна перевага ентеросорбції полягає в її неінвазивності, незначній кількості протипоказань, відсутності ускладнень та змін біохімічного складу крові на фоні довготривалого курсу лікування. Сорбенти здатні поглинати ендо- та екзотоксини, еліминувати збудники бактеріальної та вірусної природи, тим самим виключаючи їх із патологічного процесу. Додаткова сорбція токсичних продуктів запалення і порушення травлення може істотно зменшити прояви ендотоксикозу і, відповідно, клінічних синдромів інтоксикації і токсикозу.

На сьогоднішній день сформульовані сучасні вимоги до ентеросорбенту, які слід враховувати перед призначенням препарату. Це — відсутність токсичних властивостей; безпека (нетравматичність) для слизових оболонок; задовільна евакуація з кишечника; задовільні функціональні (сорбційні) властивості; підтримання кишкової мікрофлори; зручна лікарська форма. Поряд із текстурою сорбентів значну роль для сорбції відіграє хімічна природа поверхні. Застосування сорбентів із пористою поверхнею, що забезпечується тонкими порами, призводить до патологічного порушення мікробіоценозу кишечника, а також до ризику травматичного ураження слизової оболонки кишечника за рахунок нерівностей та гострих країв. Саме тому препарати активованого вугілля втратили свою значущість у широкій медичній практиці.

Ентеросорбенти сприяють зв'язуванню токсичних продуктів обміну і запального процесу, біологічно активних речовин (нейропептидів, простагландинів, гістаміну), а також патогенних бактерій і вірусів, бактеріальних токсинів у кишечнику. Оскільки токсичні продукти, перш ніж покинути організм, багаторазово всмоктуються і знову екскретуються кишковою системою, ентеросорбент перериває «замкнене коло», фіксуючи ауто-, ендо- і екзотоксини з подальшим їх видаленням. Просуваючись по травному тракту, сорбент за рахунок активації рецепторних зон здатний підсилити моторику кишечника та евакуацію хімусу [10, 11].

Опосередкований ефект обумовлений запобіганням або ослабленням клінічних проявів ендотоксикозу, токсико-алергічних реакцій, блювання, діарейного синдрому та ін. Застосування ентеросорбентів істотно знижує метаболічне навантаження на органи екскреції і детоксикації (печінку, нирки тощо), сприяє нормалізації моторної, евакуаторної та травної функцій шлунково-кишкового тракту, норма-

лізує мікробіоценоз, сприяє відновленню цілісності та проникності слизової оболонки кишечника, кровообігу. Найбільш значущими є дезінтоксикаційний, антидіарейний, протизапальний, антиалергічний, метаболічний і цитопротективний ефекти (нормалізують кількість і реологічні властивості захисного шару слизової оболонки).

З огляду на те, що ранній токсикоз виникає в першому триместрі, в періоді органогенезу та хоріогенезу, будь-яке медикаментозне втручання має бути строго регламентованим вірогідністю ембріотоксичної дії, тому більш безпечним і неінвазивним методом детоксикації є ентеросорбція. Під час вагітності спостерігаються відомі розлади ферментативної та моторної функції кишечника з порушеннями процесів перетравлення їжі, дисбактеріоз, що призводить до появи ентерогенних токсинів, які, потрапляючи в кров, посилюють токсикоз. Вже лише це є показанням для ентеросорбції. Однак на рівні кишкових ворсинок відбувається постійний процес фільтрації рідини із судинного русла (до 5–10 л на добу), що складається з усіх компонентів плазми, за винятком білків (так звана «вікарна функція кишечника»). Оскільки основні токсичні метаболіти при гестозі є середньомолекулярними, то вони мають можливість тимчасово покинути судинне русло і перейти до просвіту кишечника. Якщо ж вони там зустрінуться з активними поверхнями ентеросорбенту, то завдяки своїм електрохімічним властивостям (більшість їх молекул містять вільні радикали), вони адсорбуються на них і більше вже не потрапляють до системного кровообігу в процесі зворотної реабсорбції рідини в нижніх відділах кишечника. Тобто своєчасне вживання сорбенту природним шляхом дає змогу організму звільнитися від токсичних продуктів обміну.

Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію, є препарат Атоксіл (виробництва ТОВ «Орісіл-Фарм»), який має високу поглинаючу ємність, не руйнується в шлунково-кишковому тракті і здатний зв'язувати екзо- та ендogenous токсичні речовини.

Атоксіл має ряд позитивних фармакологічних ефектів порівняно з іншими групами сорбентів: велику сорбційну ємність відносно мікроорганізмів (сорбує  $10^9$  мікробних клітин на 1 г діючої речовини) і бактеріальних токсинів (до 400 м<sup>2</sup>/г сорбція по патологічних білках), можливість застосування помірних

терапевтичних доз завдяки збільшеній площі їх активної поверхні, підвищену швидкість зв'язування бактерій та їх токсинів, що обумовлює швидкий терапевтичний ефект. Перевага препарату квазівисокодисперсного діоксиду полягає ще й у тому, що під час його застосування не збільшується частота закрепів. А це дуже важливо в періоді вагітності, враховуючи суттєве збільшення рівня прогестерону, який сам є тригером виникнення закрепів. Слід відмітити також нетоксичність, гіпоалергенність і селективну дію препарату, що дає змогу мінімізувати втрати корисних мікронутрієнтів [11].

Безумовно, повноцінний раціон вагітної та надходження до організму матері та плоду повного набору поживних речовин (білків, жирів, вуглеводів, вітамінів і мінералів) є вкрай важливим. Тому критично значущим є селективність сорбції Атоксілу. Завдяки унікальному механізму дії, що обумовлений електрохімічною взаємодією часточок, Атоксіл має спорідненість і вибірковість сорбції саме відносно патологічних білків, патогенних бактерій, вірусів та їх токсинів, токсичних продуктів, що надходять до організму ззовні та/або утворюються в самому кишечнику (індол, скатол), середніх молекул і продуктів незавершеного метаболізму [11]. При цьому він не сорбує корисні речовини (амінокислоти, вітаміни, мінерали).

Механізм аглютинуючої дії препарату Атоксіл обумовлений високою спорідненістю поверхні діоксиду кремнію до білків, що дає підставу вважати структурами, відповідальними за взаємодію, білки-адгезини фімбрій. Часточки діоксиду кремнію блокують аглютинуючі центри патогенних мікроорганізмів, а з такою оболонкою бактерія не здатна прикріпитися до стінки кишечника [9].

**Мета** дослідження — оцінити ефективність препарату Атоксіл гель у вагітних групи високого ризику з раннім токсикозом легкого ступеня тяжкості.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчено ефективність препарату Атоксіл гель (виробництва ТОВ «Орісіл-Фарм») у вагітних із раннім токсикозом легкого ступеня. До досліджуваної групи увійшли 87 вагітних жінок із серцево-судинною патологією. За умовою, із дослідження виключено вагітних з екстрагенітальною патологією, яка могла б спричинити появу нудоти та блювання (патологія шлунково-кишкового тракту, серцева недостатність тяжкого ступеня, інфекційні

Таблиця

## Ефективність терапії Атоксілом у вагітних із раннім токсикозом

| Показник  | Ефект від початку лікування |             |             |            |            |
|---|-----------------------------|-------------|-------------|------------|------------|
|   | 1-ша доба                   | 3–4-та доба | 5–7-ма доба | 10-та доба | 14-та доба |
| Відсутність або значне зменшення блювання, абс. (%)       | 25 (28,7)                   | 43 (49,4)   | 78 (89,1)   | 83 (91,9)  | 83 (91,9)* |
| Відсутність або значне зменшення нудоти, абс. (%)         | 31 (35,6)                   | 43 (49,4)   | 80 (91,9)   | 83 (91,9)  | 83 (91,9)* |
| Відсутність або значне зменшення гіперсалівації, абс. (%) | 31 (35,6)                   | 52 (59,7)   | 83 (95,4)   | 83 (95,4)  | 83 (91,9)* |
| Поліпшення або повне відновлення апетиту, абс. (%)        | 25 (28,7)                   | 58 (66,6)   | 80 (91,9)   | 80 (91,9)  | 80 (91,9)* |
| Показник якості життя                                     | 6,3±0,3                     | 4,1±0,2     | 2,1±0,1     | 2,1±0,2    | 2,1±0,1*   |

Примітка: \* – достовірність різниці між показниками на 1 та 14-ту добу лікування.

захворювання тощо). Нами досліджено якість життя за спеціальним опитувальником Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Цей опитувальник складається з 15 питань, що дають змогу оцінити такі параметри: наявність абдомінального болю, печії, закрепу, діареї, ознак диспепсії. Результати за досліджуваними параметрами тим кращі, чим вони нижчі. Усі вагітні отримували препарат Атоксіл гель у стіках (1 стік-пакет 20 г гелю 3 рази на добу) протягом 10–14 днів.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Препарат Атоксіл гель застосовували вагітні, які мали певні симптоми раннього токсикозу легкого ступеня. Жінки скаржилися на нудоту, блювання (не більше чотирьох разів), порушення апетиту, гіперсалівацію.

За даними таблиці, у третини жінок поліпшився стан вже на першу добу застосування препарату.

На 3–4-ту добу після застосування препарату майже у 50% вагітних вже не було блювання та нудоти або значно зменшилася їх частота. З 5-ї доби лікування ентеросорбентом у 90% вагітних жінок поліпшився стан та зникли симптоми раннього токсикозу.

Вагітні групи високого ризику потребують підтримання гомеостазу, оскільки блювання приводить до втрати електролітів, мікроелементів, рідини, що, своєю чергою, може посилити ступінь серцевої недостатності та залізодефіцитної анемії.

Також на фоні застосування Атоксіл гелю у вагітних із раннім токсикозом підвищилася

якість життя. Вже на 5-ту добу лікування досліджуваний показник зменшився майже утричі порівняно з вихідним, що відповідає поліпшенню якості життя.

Серед вагітних, які взяли участь у дослідженні, 97% жінок відмітили зручність застосування Атоксіл гелю, приємний смак та гарні органолептичні властивості, що, безумовно, має значення з точки зору прихильності до терапії та комплаєнсу і є важливою складовою поліпшення якості життя.

### Висновки

Лікування раннього токсикозу вагітних групи високого ризику є особливо важливим, оскільки блювання призводить до втрати електролітів, мікроелементів, рідини, що, своєю чергою, може посилити ступінь серцевої недостатності та залізодефіцитної анемії.

Висока сорбційна ємність Атоксілу відносно мікроорганізмів і бактеріальних токсинів, можливість застосування помірних терапевтичних доз завдяки збільшеній площі активної поверхні, підвищена швидкість зв'язування бактерій та їх токсинів обумовлює швидкий терапевтичний ефект. Селективність сорбційної дії препарату відносно патологічних білків і білків-адгезинів на поверхні мембран патогенних мікроорганізмів, обумовлена структурою сорбенту та заснована на електрохімічній взаємодії часточок, надає додаткову перевагу в застосуванні. Відсутність ризику втрати корисних речовин (амінокислоти, вітаміни та мінерали), що надходять до організму з їжею, робить цей препарат сорбентом першочергового вибору в клініці ведення вагітних. Застосування Атоксіл гелю не збільшує частоти закреплів, що дуже важливо в період вагітності.

Неінвазивний характер використання Атоксілу, пероральний прийом, зручність у застосуванні, висока ефективність при ран-

ньому токсикозі — все це сприяє поліпшенню якості життя та загального самопочуття вагітних. Високий профіль безпеки дає змогу реко-

мендувати вищезазначений препарат для лікування раннього токсикозу легкого ступеня тяжкості.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдова ЮВ, Волошина ТВ, Лиманская АЮ, Тудай ВН, Дзулит МП, Баранова ВВ. (2014). Ранний токсикоз беременности: оценка рисков и тактика. *Здоровье женщины*. 6: 62—66.
2. Давыдова ЮВ, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП, Огородник АА. (2016). Антиэметическая терапия раннего токсикоза у беременных с врожденными пороками сердца. *Перинатология и педиатрия*. 3: 35—37.
3. Медична хімія і клінічне застосування діоксиду кремнію. (2003). За ред. акад. А.А. Чуйко. Київ: Наукова Книга: 175—178.
4. American College of Obstetrics and Gynecology, authors. (2004). *Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy*. *Obstet Gynecol*. 103: 803—814.
5. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. (2001). Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol. Surv*. 56: 775—782.
6. Kocak I, Akcan Y, Ustun C. (2009). Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 66: 251—254.
7. Koch KL, Stern RM, Vascy M. (2010). Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci*. 35: 961—968.
8. Sonkusare S. (2008). Hyperemesis gravidarum: a review. *Med Journal Malaysia*. 63: 272—276.
9. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Zawiah SZ. (2010). Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 115: 975—981.
10. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC et al. (2011). Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and metaanalysis. *BJOG*. 118: 1302—1313.
11. El-Younis CM, Abulafia O, Sh'erer DM. (2008). Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am. J. Perinatol*. 15: 533—534.

## Сведения об авторах:

**Огородник Артем Александрович** — к. мед. н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**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.

**Тарнавская А.О.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

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

Статья поступила в редакцию 24.06.2018 г.; принята в печать 04.09.2018 г.

## ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: [www.smartpress.com.ua/](http://www.smartpress.com.ua/)** или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж. Подписной индекс журнала «ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ» — **22811**

# АТОКСІЛ

ATOXIL

## СИЛА СУЧАСНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ

метеоризм      здуття кишечника      діарея      Розлад шлунку      біль

харчові алергії      діарея      харчові алергії      нудота      розлад травлення

біль      дисбіоз

нудота

харчові отруєння

вірусні або бактеріальні інфекції

Розлад шлунку      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 618.2/3:546.41+612.015.6+615.356

Ю.В. Давыдова<sup>1</sup>, А.А. Огородник<sup>1</sup>, Р.М. Федько<sup>2</sup>,  
А.А. Тарнавская<sup>1</sup>, Ю.Р. Кажмир<sup>2</sup>

## Актуальные вопросы нутрициологии в акушерстве: роль кальция и витамина D в формировании благоприятных условий для вынашивания плода

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

<sup>2</sup>Ужгородский городской родильный дом, Украина

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):46-50; doi 10.15574/PP.2018.75.46

Эпидемиологические исследования показывают высокую распространенность дефицита витамина D у женщин, включая беременных и кормящих матерей. Адекватное обеспечение кальцием и витамином D особенно важно для профилактики нарушений течения беременности, перинатальных осложнений и развития ряда заболеваний у ребенка. Проведение прекоцепционной подготовки и длительный прием кальция и витамина D также необходимы в группах беременных высокого риска, наиболее чувствительных к нарушению адекватного потребления кальция. С этой целью целесообразно применение современных витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций и витамин D в достаточном количестве.

**Ключевые слова:** кальций, витамин D, беременность, витаминно-минеральный комплекс.

### Topical issues of nutrition in obstetrics: the role of calcium and vitamin D in the formation of favourable conditions for child-bearing

*Iu.V. Davydova<sup>1</sup>, A.O. Ohorodnyk<sup>1</sup>, R.M. Fedko<sup>2</sup>, A.O. Tarnavska<sup>1</sup>, Yu.R. Kazhmyr<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Uzhhorod City Maternity Hospital, Ukraine

Epidemiological studies show a high prevalence of vitamin D deficiency in women, including pregnant and lactating mothers. Adequate supply of calcium and vitamin D is of paramount importance for the prevention of the gestation course disorders, perinatal complications and development of a number of diseases in a child. Preconceptional preparation and long-term intake of calcium and vitamin D are also necessary in high-risk pregnant groups, most sensitive to impaired adequate calcium intake. For this purpose, it is feasible to use modern vitamin-mineral complexes containing calcium and vitamin D in sufficient quantities.

**Key words:** calcium, vitamin D, pregnancy, vitamin-mineral complex.

### Актуальні питання нутріціології в акушерстві: роль кальцію і вітаміну D у формуванні сприятливих умов для виношування плода

*Ю.В. Давидова<sup>1</sup>, А.О. Огородник<sup>1</sup>, Р.М. Федько<sup>2</sup>, А.О. Тарнавська<sup>1</sup>, Ю.Р. Кажмир<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Ужгородський міський пологовий будинок, Україна

Епідеміологічні дослідження показують високу поширеність дефіциту вітаміну D у жінок, у тому числі вагітних і матерів-годувальниць. Адекватне забезпечення кальцієм і вітаміном D особливо важливе для профілактики порушень перебігу вагітності, перинатальних ускладнень і розвитку низки захворювань у дитини. Проведення прекоцепційної підготовки і тривалий прийом кальцію і вітаміну D також необхідні у групах вагітних високого ризику, найбільш чутливих до порушення адекватного споживання кальцію. З цією метою доцільно застосовувати сучасні вітамінно-мінеральні комплекси, що містять кальцій і вітамін D у достатній кількості.

**Ключові слова:** кальцій, вітамін D, вагітність, вітамінно-мінеральний комплекс.

Акушерская нутрициология — это направление в медицине, охватывающее весь спектр факторов, влияющих на создание условий, благоприятных для зачатия и развития плода. Обеспечение плода необходимыми для его роста и развития веществами имеет большое значение на всех этапах беременности. Правильный подход к диете беременной, взвешенное решение о применении витаминов, макро- и микроэлементов позволяют преодолеть многие проблемы в перинатальном периоде и в дальнейшей жизни ребенка.

Антенатальный период представляет собой «окно», в которое любое воздействие на обмен-

ные процессы матери может влиять на ее здоровье, состояние плода и, самое главное, на долгосрочные результаты у потомства.

Необходимо проявлять осторожность, поскольку определенные виды терапии могут привести к нежелательным побочным эффектам у плода и иметь (пока неизвестные) долгосрочные осложнения. Разработка правильных подходов для компенсации дефицита витаминов и микроэлементов в акушерской нутрициологии имеет определенные сложности, так как, по ряду причин, этические и практические проблемы затрудняют проведение рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний.



### Дефицит витамина D во время беременности

Дефицит и недостаточность витамина D распространены во всем мире. Крупные эпидемиологические исследования показывают высокую распространенность дефицита витамина D у женщин, включая беременных и кормящих матерей [4,5,9,12].

Требования к витаминам, вероятно, больше во время беременности, о чем свидетельствуют физиологически более высокие уровни 1,25-дегидроксивитамина D, наблюдаемые во втором и третьем триместрах. В то время как уровни 1,25(OH)2D не коррелируют напрямую с концентрациями 25-гидроксивитамина D, физиологическим повышением активного метаболита, улучшенной абсорбцией кальция в кишечнике и повышенной плотностью кальция (250 мг/сут в третьем триместре), все указывает на важную роль витамина D во время беременности. В последнее время большое внимание уделяется иммуномодулирующему, анаболическому, противоифекционному и противоопухолевому потенциалу витамина D [1,14,18,19,21].

В настоящее время многое известно о влиянии нарушений обмена витамина D на здоровье матери и новорожденного. К его последствиям относятся: материнский гиперпаратиреоз, остеомалация, неонатальная гипокальциемия, тетания, отсроченная оссификация верхушки черепа, увеличенный размер черепа, родничков [15,17,22,23].

Необходимо отметить и взаимосвязь между низким содержанием витамина D и неблагоприятными последствиями для беременной: гестационная гипертензия, сахарный диабет с гипертензией, рецидивирующие потери беременности, преждевременные роды, повышенная

частота первичных кесаревых сечений и послеродовой депрессии [2,6,7,11,15].

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, обеспечение витамином D при его дефиците приводит к повышению концентрации 25(OH)D у беременных и новорожденных. По данным трех больших тщательно контролируемых исследований (общее число пациенток 1539), при адекватном восполнении витамина D достоверно снижалась частота его дефицита. Отсутствие эффекта отмечено только в исследовании с дозой обеспечения витамином D 400 МЕ [2,9,11,16,17].

В США проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у беременных, включавшее группу пациенток, получавших витамин D в суточной дозе 2000 МЕ и стандартные витамины для беременных, а также группу, получавшую 4000 МЕ витамина D в сутки и стандартные витамины для беременных, группа плацебо получала одну таблетку плацебо и стандартные витамины для беременных.

Средний уровень витамина D после проведенного курса составлял 79 нмоль/л для группы плацебо, 105 для группы с дозой 2000 МЕ/сут и 119 для группы с дозой 4000 МЕ/сут. Это различие было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ); концентрации витамина D были выше, чем в большинстве других исследований, даже в группе плацебо [2,13,14].

В то же время почти 30% участниц были исключены из анализа из-за отсутствия комплаенса. Кроме того, при снижении дефицита витамина D не было обнаружено разницы при оценке перинатальных исходов. В своем докладе за 2011 год Институт медицины (США) рекомендовал беременным принимать

Таблица 1

**Биологическая роль витамина D в репродуктивной системе женщины**

| Внутренние органы женщины   | Механизм действия витамина D   | Репродуктивная система женщины  |
|---|--|---|
| Внутриядерный рецептор витамина D (VDR) экспрессируется в кишечнике, паращитовидных железах, иммунных клетках   | Внутриядерный рецептор витамина D (VDR), активированный лигандом, — транскрипционный фактор, который относится к суперсемейству рецепторов ядерных гормонов      | VDR экспрессируется в гипоталамо-гипофизарной оси, яичнике, матке, плаценте, что предполагает регуляторную роль витамина D в репродуктивной физиологии  |
| Эффект активного 1,25(OH)2D на клетках-мишенях отражает геномную активность. Есть данные о дополнительном негеномном сигнальном механизме через связанный с мембраной рецептор с быстрым ответом на стероид (MARRS, Grp57/Grp58). Действует в кишечнике, кости, паращитовидной железе, печени, моноцитах, бета-клетках поджелудочной железы | Связывание рецептор-лиганд инициирует: фосфорилирование рецепторов, ядерную транслокацию, рекрутирование, гетеродимеризацию с ретиноидным рецептором 9-цис (RXR) | Гетеродимерные комплексы VDR/RXR связываются коактиваторами стероидных рецепторов<br><br>Сигнализация через VDR дополнительно связана с экспрессией гена CYP19 (ароматазы), функционально связывающей витамин D с семейством репродуктивных стероидных гормонов |

Таблица 2

## Витамин D и его роль в регуляции репродуктивной функции

| Регулируемый процесс          | Экспериментальная модель | Данные обследования людей |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Фолликулогенез                | +                        | ±                         |
| Стероидогенез                 | +                        | -                         |
| Имплантация плодного яйца     | +                        | +                         |
| Значимость при беременности   | +                        | +                         |
| Значимость для новорожденного | +                        | +                         |

25(ОН)D по 600 МЕ в день специально для поддержки костного метаболизма, но не более 4000 МЕ в день, чтобы избежать гиперкальциемии. Американский колледж акушеров-гинекологов АСОG одобряет эти рекомендации и предлагает 1000–2000 МЕ в день 25(ОН)D при выявлении дефицита витамина D (<20 нг/мл) [2,13,14].

Правильное обеспечение витамином D является действенным способом увеличить уровень данного витамина у беременных, особенно живущих в более высоких широтах (где меньше солнечного облучения) — Северной Европе, США и Канаде. В этих странах придерживаются диетических рекомендаций по приему масла из печени трески и обогащенных молочных продуктов [2,12,16].

Клинические исследования, посвященные изучению статуса витамина D на фоне только диетических модификаций, не проводились.

Механизм действия витамина D и его биологическая роль в репродуктивной системе женщины показаны в таблице 1.

В таблице 2 представлены данные о роли витамина D в регуляции репродуктивной функции.

Каково значение адекватного обеспечения кальцием и витамином D для плода? Потребность плода в кальции достигает своего максимума в третьем триместре, реализация этих потребностей происходит за счет удвоения концентрации свободного и связанного 1,25-дигидроксивитамина D у матери, что приводит к удвоению абсорбции кальция в кишечнике. Увеличение потребления и поглощения кальция приводит к заметному увеличению экскреции кальция в почках (абсорбционная гиперкальциурия) [2,11,13,14].

В поздних сроках беременности увеличивается резорбция костной ткани матери, о чем свидетельствует увеличение маркеров резорбции кости в сыворотке и моче. Это может указывать на то, что ресурсы кальция в скелете матери активно мобилизуются во время быстрого потребления кальция плодом. Стоит

отметить, что если женщина входит в беременность с низкой пиковой костной массой, то она находится в группе риска по развитию остеопороза [15,16].

Обмен кальция во время беременности регулируется фетоплацентарным комплексом, при этом выполняются две основные адаптивные цели. Одна из них заключается в том, чтобы обеспечить достаточный уровень кальция для минерализации скелета, а другая — поддерживать внеклеточный уровень кальция, который необходим для тканей плода (стабильности клеточной мембраны, свертывания крови, сердечных сокращений). Плод человека обычно накапливает 21 г кальция, а 80% этого кальция накапливается только в третьем триместре, что требует ежедневно 200 мг кальция [13,14,16].

Чтобы достичь необходимого количества кальция и регулировать его уровень, плод использует плаценту, почки, костную систему и кишечник матери. При этом фетоплацентарный комплекс функционирует относительно независимо от матери, при чем он способен минерализовать скелет плода и поддерживать нормальный кальций в крови даже при наличии значительной материнской гипокальциемии и дефицита витамина D. Большое значение имеет паратгормон-связанный протеин (PTH-related protein, PTHrP), являющийся основным регулятором транспорта плацентарного кальция, при этом и PTHrP, и PTH могут действовать на эмбриональную кость и почки для регулирования кальция в крови [15,16].

PTHrP продуцируется эмбриональными паразитовидными железами, скелетом плода, трофобластами, амнионом, хорионом, пуповиной. При этом уровень его в венах пуповины выше, чем в артериях пуповины, что свидетельствует о том, что именно плацента может быть важным источником системно циркулирующего PTHrP у плода. Все это свидетельствует о важности адекватного эмбрио- и хориогенеза, то есть об адекватном обеспечении кальцием и витамином D на этапе прекоцепционной профилактики и в ранних сроках беременности.

Таблица 3

**Группы беременных, которым показаны прекоцепционная профилактика и длительный прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций и витамин D**

| Вид патологии у беременной  | Заболевание   |
|---|---|
| Эндокринная патология   | Сахарный диабет<br>Послеоперационный гипотиреоз и гипопаратиреоз<br>Поликистоз яичников и генитальный эндометриоз<br>Длительный прием супрессивных доз левотироксина<br>Аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся гипотиреозом<br>Ожирение |
| Заболевания почек   | Гломерулонефрит   |
| Акушерская патология в анамнезе                                       | Преждевременные роды<br>Преэклампсия  |
| Заболевания в детском возрасте, связанные с нарушением обмена кальция | Рахит<br>Снижение плотности костной ткани   |

Стоит отметить, что в этот период, вследствие особенностей обмена, всасывание кальция в кишечника затруднено, поэтому не вполне целесообразно рассчитывать только на диетарное поступление кальция с пищей, особенно у беременных групп высокого риска с наличием коморбидных состояний [2,6,7].

На отечественном рынке представлен витаминно-минеральный комплекс для беременных Элевит® Пронаталь, в состав которого входят витамин D3 — 500 МЕ, кальция пантотенат — 10 мг, кальций (в виде кальция аскорбата дигидрата, кальция пантотената, кальция гидрофосфата безводного) — 125 мг.

Учитывая особенности обмена кальция при беременности, необходимо рекомендовать прием комплекса Элевит® Пронаталь в течение трех месяцев прекоцепционной подготовки, а также в период гестации до 14–16 недель, для профилактики дефектов нервной трубки и нарушений фолатного обмена. Также целесообразен прием препарата в третьем триместре беременности, когда потребность в кальции и регуляторе обмена витамине D наиболее высока.

Проведение целевой прекоцепционной подготовки и длительный прием кальция и витамина D в составе комплекса Элевит® Пронаталь необходимы в группах беременных высокого риска, наиболее чувствитель-

ных к нарушению адекватного потребления кальция (табл. 3).

**Выводы**

1. Адекватное обеспечение кальцием и витамином D имеет особое значение во время беременности, так как их биологическая роль особо важна для профилактики нарушений течения беременности, перинатальных осложнений и развития ряда заболеваний ребенка в дальнейшей жизни (аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма).

2. На сегодня считается, что необходим прием витамина D во время беременности для достижения общей концентрации 25(OH)D не менее 40 нг/мл — значения, при котором конверсия 25(OH)D в 1,25(OH)2D оптимальна и связана с меньшим риском развития заболеваний.

3. Прием витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с достаточным содержанием кальция и витамина D необходим во время прекоцепционной подготовки, а также в течение всей беременности, включая третий триместр, для защиты матери и плода, геномного импринтинга для плода с целью обеспечения ему физиологических условий развития, что является залогом долгосрочного здоровья в постнатальной жизни.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Abrams SA. (2007). In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 85:604–607.
- ACOG Committee Opinion. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. (2011). *Obstet Gynecol.* 118:197–198.
- Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, Friedrich M et al. (2007). Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci.* 14:486–497.
- Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 57:183–191.
- Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR et al. (2011). Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on

- the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 159:132—137.
6. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S et al. (2010, Jul 28). Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol.*8:91. *Reprod Biol Endocrinol.* 8:91. [PMC free article] [PubMed]
  7. Ashwell M, Stone EM, Stolte H, Cashman KD, Macdonald H, Lanham-New S, Hiom S, Webb A, Fraser D. (2010). UK Food Standards Agency Workshop Report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. *Br J Nutr.* 104:603—611.
  8. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, Jeung EB, Zhong Y, Ajibade D, Dhawan K, Joshi S. (2007). Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann NY Acad Sci.*1116:340—348.
  9. Dror DK, King JC, Durand DJ, Allen LH. (2011). Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA. *J Am Diet Assoc.* 111: 111—116.
  10. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. (2009). Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 20:720—726.
  11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. (2012). Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:1153—1158.
  12. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency: review. *N Engl J Med.* 357:266—281.
  13. Hollis BW, Honson D, Hulseley TC, Ebeling M, Wagner CL. (2011). Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.*26:2341—2357. [PMC free article]
  14. IOM (Institute of Medicine) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. (2011). Washington, DC: National Academies Press, Institute of Medicine.
  15. Kovacs CS. (2012). The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annu Rev Nutr.* Epub ahead of print.
  16. Ringrose JS, Paul-Jenssen AM, Wilson M, Blanco L, Ward H, Wilson TN. (2011). Vitamin D and hypertension in pregnancy. *Clin Invest Med.*34:147—154.
  17. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. (2001). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J.*15:2751—2753.
  18. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. (2010). Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.*25:524—527.
  19. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Vigano P. (2007). Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 22:2273—2278.
  20. Urrutia RP, Thorp JM. (2012). Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol.*24:57—64.
  21. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. (2009). Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.*161:575—582.
  22. Whitehouse A, Holt B, Serralha M, Holt P, Kusel M, Hart P. (2012). Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics.*129:485—493
  23. Yu CKH, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH. (2013, Feb). Maternal serum vitamin D levels at 11—13 weeks of gestation and preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 27(2):115—8.

### Сведения об авторах:

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

**Огородник Артем Александрович** — к. мед. н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Федько Р.М.** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Тарнавская Анастасия Александровна** — врач акушер-гинеколог отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Кажмир Ю.Р.** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 02.06.2018 г.; принята в печать 23.09.2018 г.



## 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

**А.Н. Наумчик, Ю.В. Давыдова**  
**Миелопролиферативные заболевания**  
**и беременность: акушерские**  
**и перинатальные аспекты**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):52-55; doi 10.15574/PP.2018.75.52

**Цель** — изучить особенности ведения беременности у женщин с миелодиспластическим синдромом; разработать рекомендации по прегравидарной подготовке и менеджменту беременности у данной группы женщин.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные англоязычной литературы (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) за 10 лет по миелолипролиферативным состояниям, эссенциальной тромбоцитемии, беременности. Всего — 230 публикаций. Наиболее релевантная информация получена в двух источниках. Использован метод контент-анализа.

**Результаты и выводы.** Беременность у женщин с миелолипролиферативными заболеваниями требует тщательного планирования на прекоцепционном этапе, этапе прегравидарной подготовки, а также непосредственно на этапах ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода ввиду большого количества осложнений. Наиболее вероятные осложнения — тромбоэмболические. Рассмотрен вопрос об антикоагулянтной, антиагрегационной терапии.

**Ключевые слова:** миелолипролиферативные состояния, эссенциальная тромбоцитемия, беременность.

**Myeloproliferative disorders and pregnancy: obstetric and perinatal aspects**

*A.N. Naumchyk, Yu.V. Davydova*

SI «Istitute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology by academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective:** to study the management features of pregnant women with myelodysplastic syndrome; to elaborate recommendations on the preconceptional preparation and management of pregnancy in this group of women.

**Materials and methods.** The data of English-language literature (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) for 10 years on myeloproliferative disorders, essential thrombocythaemia, and pregnancy have been analysed. In total there were found 230 publications. The most relevant information was obtained from two sources. The content analysis was used.

**Results and conclusions.** Pregnancy in women with myeloproliferative disorders requires thoughtful planning at the preconceptional stage, pregravid preparation, and also at the stages of pregnancy management, delivery and the postpartum period, considering a substantial number of complications. The most probable complications are thromboembolic ones. The issue of anticoagulant, antiplatelet therapy has been considered.

**Key words:** myeloproliferative disorders, essential thrombocythaemia, pregnancy.

**Мієлопроліферативні захворювання і вагітність: акушерські та перинатальні аспекти**

*А.Н. Наумчик, Ю.В. Давидова*

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

**Мета** — вивчити особливості ведення вагітності в жінок із мієлодиспластичним синдромом; розробити рекомендації з прегравідарної підготовки та менеджменту вагітності в цієї групи жінок.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано дані англійської літератури (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) за 10 років щодо мієлопроліферативних станів, есенціальної тромбоцитемії, вагітності. Усього — 230 публікацій. Найбільш релевантна інформація отримана у двох джерелах. Використано метод контент-аналізу.

**Результати та висновки.** Вагітність у жінок із мієлопроліферативними захворюваннями потребує ретельного планування на прекоцепційному етапі, етапі прегравідарної підготовки, а також безпосередньо на етапах ведення вагітності, розродження і післяпологового періоду, з огляду на значну кількість ускладнень. Найбільш вірогідні ускладнення — тромбоемболічні. Розглянуто питання про антикоагулянтну, антиагрегационну терапію.

**Ключові слова:** мієлопроліферативні стани, есенціальна тромбоцитемія, вагітність.

Миелолипролиферативные заболевания (МПЗ) — группа заболеваний, сопровождающихся трансформацией полипотентной стволовой кроветворной клетки и характеризующихся пролиферацией одного или нескольких ростков миелопоэза, характерным для этой группы заболеваний является отсутствие филадельфийской хромосомы [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г., МПЗ включают в себя 7 подкатегорий: хронический миелолейкоз,

хронический нейтрофильный лейкоз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, хронический эозинофильный лейкоз, неклассифицированные миелолипролиферативные неоплазии [2].

**Актуальность**

Данная группа заболеваний включает потенциально злокачественные состояния. Встречаются с частотой 6–9 случаев на 100 тыс. Пик заболеваемости приходится на 60–70 лет,

Таблица

**Факторы высокого риска**

- Предшествовавший венозный или артериальный тромбоз.
- Предшествовавшее кровотечение, связанное с МПЗ.
- Предшествовавшие осложнения беременности:
  - три потери беременности до 10 недель;
  - одна или более потерь беременности после 24 недель;
  - патологическая инвазия плаценты;
  - антенатальная гибель плода;
  - массивное ante- или постнатальное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии.
- Количество тромбоцитов более  $1500 \times 10^9/\text{л}$
- Сахарный диабет или гипертензия, требующие лечения
- Наличие JAK2 V617F мутации

но для эссенциального тромбоцитоза существует второй пик заболеваемости — 30 лет [6]. Понимание генетических основ заболевания, улучшение диагностических возможностей и увеличение среднего возраста наступления беременности ведет к увеличению числа случаев выявления МПЗ у женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции.

До настоящего времени не разработано руководство по ведению беременности у таких женщин.

Выбор методик лечения этих состояний вне беременности довольно широк, но с решением женщины реализовать репродуктивную функцию возникает ряд проблем, связанных с эмбрио- и фетотоксичностью препаратов. Беременность является сама по себе состоянием гиперкоагуляции, а в сочетании с предшествующими нарушениями системы кровотока повышается риск тромботических осложнений.

Наиболее частыми осложнениями беременности являются тромботические осложнения (5,2%), кровотечения в антенатальном или послеродовом периоде (5,2%), потери беременности в первом триместре (25–40%), антенатальная гибель плода (10%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (3,6%), патологическая инвазия плаценты (4,5%), что выше, чем в популяции [3]. Необходимо особо отметить высокий риск нарушений формирования фетоплацентарного комплекса, непосредственно связанных с патологией формирования спиральных артерий, что потенциально реализуется в развитии плацентарной дисфункции, синдрома задержки роста плода, преэклампсии [5]. Пристального внимания требуют носительницы гена JAK2 V617F, поскольку риск тромботических осложнений у них в два раза выше [6].

Поэтому, с учетом этих факторов, влияющих на наступление и исход беременности, пациенткам с данной патологией необходимо провести прекоцепционное консультирование и прегравидарную подготовку. С наступлением беременности обязателен перинатальный консилиум акушера-гинеколога и гематолога для выработки тактики ведения данной беременности, родов и послеродового периода.

**Цель** исследования — изучить особенности ведения беременности у женщин с МПЗ и разработать рекомендации по прегравидарной подготовке и менеджменту беременности у данной группы женщин.

**Материалы и методы исследования**

Проанализированы данные англоязычной литературы (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) за 10 лет по ключевым словам: миелопролиферативные состояния, эссенциальная тромбоцитемия, беременность. Всего — 230 публикаций. Использован метод контент-анализа.

Наиболее релевантная информация получена в двух источниках.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Наиболее важным является формирование стратегии прекоцепционной подготовки, состоящей из нескольких этапов.

1. На первой прекоцепционной встрече необходимо провести перинатальный консилиум с гематологом, определить группу риска данной пациентки и решить вопрос о необходимости циторедуктивной терапии.

Факторы высокого риска отображены в таблице [3].

2. Если пациентка принимает препараты гидроксимочевин или анагредид, их необходимо постепенно отменить. Рекомендованный «чистый» период для гидроксимочевин составляет 3 месяца.

3. Проводится мониторинг уровня тромбоцитов, гематокрита, объема эритроцитов (PCV). Целевой уровень тромбоцитов составляет  $400 \times 10^9/\text{л}$ .

4. Циторедуктивная терапия интерфероном-2 $\alpha$  применяется в случае роста PCV, при персистирующем тромбоцитозе или при наличии факторов риска (табл.).

5. Управление тромботическими рисками:

- при отсутствии противопоказаний (бронхиальная астма, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта, кровотечение) назначается аспирин в дозе как минимум

75 мг/сутки в течение беременности и 6 недель послеродового периода. При наличии болезни Виллебранда прием аспирина не допускается.

- терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) применяется при наличии факторов, указанных в таблице, при персистирующих нарушениях кровотока в маточных артериях; с осторожностью назначается в случае массивного кровотечения в анамнезе и при уровне тромбоцитов менее  $1000 \times 10^9/\text{л}$ .
- компрессионные чулки рекомендуются в течение беременности и 6–12 недель после родоразрешения.

6. Материнский мониторинг включает контроль общего анализа крови, мочи, артериального давления ежемесячно до 24 недель беременности и каждые 2 недели после. Фетальный мониторинг включает ультразвуковое исследование в 12, 20 недель. При аномальных величинах доплерометрии в маточных артериях — в 20 недель, повтор — в 24 недели. При персистирующем нарушении после 24 недель доза НМГ увеличивается до 40 мг дважды в день с дальнейшей интенсификацией терапии препаратами интерферона-2 $\alpha$ , при этом надо быть готовыми к досрочному родоразрешению.

7. Метод родоразрешения определяется индивидуально, взвешиваются перинатальные риски для плода и матери. Применяются методики для уменьшения кровопотери. Тромбопрофилактика возобновляется сразу же после того, как миновал риск массивного кровотечения.

8. Терапия НМГ и аспирином продолжается 6 недель после родоразрешения.

9. При необходимости, терапия гидроксимочевинной, анагредидом или интерфероном-2 $\alpha$  возобновляется сразу после родоразрешения, но в таком случае грудное вскармливание отменяется [6].

**Клинический случай 1.** Пациентка М., 28 лет. Из анамнеза: за 3 года до наступления беременности диагностирован синдром Бадда—Киари, что стало манифестом МПЗ — идиопатического миелофиброза. Получила курс интерферона, прооперирована в объеме установки сава-фильтра с последующим курсом

пегилированного интерферона в течение 12 месяцев, поддерживающим курсом 3 месяца после годовичного перерыва. После этого в состоянии клинической ремиссии планировалась беременность с прекоцепционным перинатальным консилиумом в составе акушера-гинеколога и гематолога.

В беременность вступала с уровнем тромбоцитов — 380 000. Во время беременности получала аспирин в дозе 75 мг/сутки.

В 33 недели родоразрешена кесаревым сечением в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Вес ребенка — 1990 г, 6–7 баллов по шкале Апгар.

В послеродовом периоде получала НМГ по 40 мг/сутки, компрессию нижних конечностей. Грудное вскармливание сохранено.

**Клинический случай 2.** Пациентка С., 25 лет. Беременность II, 35–36 недель. В анамнезе — 2 года назад беременность, осложненная преэклампсией, антенатальной гибелью плода.

Во время данной беременности в 22 недели диагностирована эссенциальная тромбоцитемия. Получала НМГ в дозе 40 мг/сутки, аспирин — 75 мг/сутки.

Родоразрешена в 36 недель в связи с дистрессом плода в стадии суб-, декомпенсации, установленном посредством доплерометрии. Антенатально диагностирован синдром задержки развития плода. За 12 часов до родоразрешения НМГ был отменен, а через 6 часов после кесарева сечения возобновлен. Интраоперационная кровопотеря минимальная — 500 мл. Вес ребенка — 1350 г, 5–5 баллов по шкале Апгар. В послеоперационном периоде получала НМГ 40 мг/сутки, компрессию нижних конечностей.

## Выводы

Беременность у женщин с МПЗ требует тщательного планирования на прекоцепционном этапе, этапе предгравидарной подготовки, а также непосредственно на этапах ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода ввиду большого количества осложнений.

Наиболее вероятные осложнения — тромбоэмболические.

Рассмотрен вопрос об антикоагулянтной, антитромбоцитарной терапии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Рукавицын ОА, Поп ВП. (2004). Хронические лейкозы. Москва: Бином. Лаборатория знаний: 44–81.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orazi A, Tefferi A. (2018, Feb.). The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 8 (2): 15.
3. Bohiltea RE, Cirstoiu MM, Ionescu CA, Niculescu-Mizil E, Vladareanu AM, Voican I, Dimitriu M, Turcan N. (2017, Nov.). Primary myelofibrosis and pregnancy outcomes after low molecular-weight heparin administration: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 96 (46).
4. Kleman A, Singavi AK, Michaelis LC. (2017, Oct.). Current challenges in the management of essential thrombocythemia. Clin Adv Hematol Oncol. 15 (10): 773–783. Review.
5. Lapoirie J, Contis A, Guy A, Lifermann F, Viallard JF, Sentilhes L, James C, Duffau P. (2018, Jun.). Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. J Matern Fetal Neonatal Med. 26: 1–8.
6. Pavord S, Hunt B. (2010). The obstetric hematology manual. New York: 266.

## Сведения об авторах:

**Наумчик Алена Николаевна** — врач акушер-гинеколог, аспирант отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

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

Статья поступила в редакцию 16.06.2018 г.; принята в печать 01.09.2018 г.



## 29<sup>TH</sup> INTERNATIONAL PEDIATRIC ASSOCIATION CONGRESS

## PARTNERSHIPS FOR CHILDREN

### *Welcome from the committee*

It is our pleasure to invite you to join us at the 29th International Pediatric Association Congress. The IPA 2019 Congress will be held March 17 – 21, 2019 in beautiful Panama City, Panama in the year of this vibrant city's Quincentennial Celebration! The IPA 2019 Congress will address progress within the context of the sustainable development goals for child health. In alignment with the congress theme «Partnerships for Children» it will advance the IPA Mission that «Pediatricians, working with other partners, will be leaders in promoting physical, mental and social health for all children, and in realizing the highest standards of health for newborns, children and adolescents in all countries of the world. The IPA will work with professional associations and all others willing to add their strengths to advocacy, education and programming on behalf of children.»

The IPA 2019 Congress will deliver an outstanding scientific program, meaningful networking opportunities and memorable cultural experiences to upwards 4000 delegates from 120+ countries.

We look forward to welcoming you to Panama!

Sincerely,

**Prof. Zulfiqar Bhutta**, President, IPA, Canada

**Dr. William Keenan**, Executive Director, IPA, USA

**Dr. Errol Alden**, President Elect, IPA, USA

**Dr. Mariana Lopez**, Congress Chair, IPA 2019, Panama

**Prof. Olle Söder**, Scientific Co-Chair, IPA 2019, Sweden

**Dr. Iván Wilson**, Scientific Co-Chair, IPA 2019, Panama

More information: <https://www.ipa2019congress.com/>

О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая  
**Ассоциации уровня интерферона  
и клинических признаков различных  
типов вируса папилломы человека**

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):56-60; doi 10.15574/PP.2018.75.56

**Цель** — определение соответствия уровня сывороточного интерферона (ИФН) клиническим признакам заболеваний репродуктивной системы женщины при наличии различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ).

**Материалы и методы.** 250 женщин 23–37 лет были разделены на группы: основная I группа — пациентки с наличием клинических форм папилломавирусной инфекции (ПВИ). Контрольная группа разделена на две подгруппы: IIA — женщины, имевшие положительные результаты ПЦР ВПЧ без клинических признаков ПВИ; II B — клинически здоровые женщины, результаты ПЦР ВПЧ отрицательны. Проведен Digene-тест ВПЧ 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82 с вирусной нагрузкой; инфектологическое обследование на наличие бактерий, хламидий, мико- и уреоплазм. Всем пациенткам проведено исследование уровня сывороточного ИФН.

**Результаты.** В I группе выделены типы ВПЧ, соответствующие диспластическим процессам половых органов. Вирусная нагрузка менее 3 Lg наблюдалась у 28 (56,0%) пациенток I группы и 18 (36,0%) группы II A, от 3 Lg до 5 Lg — у 67 (44,6%) пациенток I группы и 4 (8,0%) II A группы. В I группе уровень 2–4 Lg ассоциировался с выраженными диспластическими изменениями половых органов, кожи промежности, требующими электрохирургического лечения. В контрольной подгруппе при наличии более высокого уровня сывороточного интерферона клинические проявления ПВИ не были диагностированы.

**Выводы.** ВПЧ 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82 типов ассоциируются с диспластическими заболеваниями шейки матки, влагалища, наружных половых органов; прогнозом заболевания и тяжести диспластических процессов служит вирусная нагрузка от 3 Lg до 5 Lg, а также уровень сывороточного ИФН. Данные исследования можно рекомендовать для прогноза развития заболевания и в комплексе прегравидарной подготовки.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, сывороточный интерферон, дисплазия.

### Associations of interferon level and clinical signs of various types of human papillomavirus

O.V. Grishchenko, V.V. Bobritskaya

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

**Objective:** to determine the compliance of the serum interferon level (IFN) with the clinical signs of the female reproductive system diseases in the presence of various types of human papillomavirus (HPV).

**Materials and methods.** In total 250 women aged 23–37 years were divided into two groups. The main group I comprised patients with clinical manifestations of human papillomavirus infection (PVI). The control group was divided into two subgroups: group IIA included women who had HPV-positive PCR without clinical signs of PVI, in group IIB were enrolled clinically healthy women with HPV-negative PCR results. Digene HPV 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82 test with viral load was performed; as well as examination for bacteria, chlamydia, myco- and ureaplasma. The IFN level in blood serum was detected in all patients.

**Results.** In group I, the identified HPV types were responsible for the dysplastic processes of the genital organs. Viral load less than 3 Lg was observed in 28 (56.0%) patients of group I and 18 (36.0%) of group IIA, from 3 Lg to 5 Lg - in 67 (44.6%) patients of group I and 4 (8.0%) of group IIA. In group I, the level of 2–4 Lg was associated with high-grade dysplastic changes in the genital organs and skin of the perineal area, which require electro-surgical treatment. In the control subgroup with a higher level of serum interferon, clinical manifestations of PVI were not diagnosed.

**Conclusions.** The HPV types 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82 are associated with dysplastic diseases of the cervix, vagina, external genitalia; the prognosis of the disease and severity of dysplastic processes is connected with the viral load of 3 Lg to 5 Lg, as well as the IFN serum level. These tests may be recommended to predict the disease development and use in the comprehensive pregravid preparation.

**Key words:** human papillomavirus, viral load, serum interferon, dysplasia.

### Асоціації рівня інтерферону і клінічних ознак різних типів вірусу папіломи людини

О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

**Мета** — визначення відповідності рівня сироваткового інтерферону (ИФН) клінічним ознакам захворювань репродуктивної системи жінки за наявності різних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ).

**Матеріали та методи.** 250 жінок 23–37 років були розподілені на групи: основна I група — пацієнтки з наявністю клінічних форм папіломавірусної інфекції (ПВІ). Контрольна група була розподілена на дві підгрупи: IIA — жінки, які мали позитивні результати ПЛР ВПЛ без клінічних ознак ПВІ, II B — клінічно здорові жінки, результати ПЛР ВПЛ негативні. Проведено Digene-тест ВПЛ 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82 з вірусним навантаженням; інфектологічне обстеження на наявність бактерій, хламідій, мико- та уреоплазм. Усім пацієнткам проведено дослідження рівня сироваткового ИФН.

**Результати.** У I групі виділені типи ВПЛ, що відповідали диспластичним процесам статевих органів. Вірусне навантаження менше 3 Lg спостерігалось у 28 (56,0%) пацієнток I групи і 18 (36,0%) групи II A, від 3 Lg до 5 Lg — у 67 (44,6%) пацієнток I групи і 4 (8,0%) II A групи. У I групі рівень 2–4 Lg асоціювався з виразними диспластичними змінами статевих органів, шкіри промежини, які вимагають електрохірургічного лікування. У контрольній підгрупі за наявності більш високого рівня сироваткового інтерферону клінічні прояви ПВІ не були діагностовані.

**Висновки.** ВПЛ 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82 типів асоціюються з диспластичними захворюваннями шийки матки, піхви, зовнішніх статевих органів; прогнозом захворювання і важкості диспластичних процесів служить вірусне навантаження від 3 Lg до 5 Lg, а також рівень сироваткового ИФН. Дані дослідження можна рекомендувати з метою прогнозу розвитку захворювання та у комплексі прегравидарної підготовки.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, вірусне навантаження, сироватковий інтерферон, дисплазія.

## Введение

Проблема элиминации папилломавирусной инфекции (ПВИ), а также прогноза реализации неопластических процессов различной локализации является актуальной и недостаточно изученной. Несмотря на то, что вирус папилломы человека (ВПЧ) признан причиной развития рака шейки матки, абсолютно доказанной с патогенетической точки зрения является лишь роль нескольких типов вируса: 16, 18, 31, 33. Научно и клинически подтвержденной является также роль ВПЧ в развитии неопластических процессов различной локализации, причем с одинаковой частотой как у женщин, так и у мужчин [1]. Интересным является факт, что при наличии новообразований, ассоциированных с ВПЧ, у женщины половой партнер часто не является носителем вируса либо при исследовании определяются другие типы возбудителя. Также часто диагностируются рецидивы «носительства» ВПЧ, вызванные другими типами вирусов, либо, в случаях аналогичных клинических проявлений, диагностируются различные типы данной инфекции.

Известна способность вирусов к мутации, что связано с нарушением процессов генной детерминации. Влияние на мутацию генов могут оказывать как внешние факторы, так и состояние защитных механизмов макроорганизма, напряженности иммунитета [2,3].

К факторам неспецифической противовирусной защиты относятся макрофаги, клетки-продуценты интерферона, интерлейкины (ИЛ): фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6, некоторые виды белков плазмы. К факторам специфической противовирусной защиты, в том числе обеспечивающим клеточную память и последующие реакции защиты, относятся В- и Т-лимфоциты: CD4, CD8, интерфероны — специфические белки противовирусного и противоопухолевого действия [10].

Классическим признаком противовирусной защиты признан уровень интерферона (ИФН) в сыворотке крови, значение которого определяется также совокупностью механизмов действия перечисленных выше факторов [2,3,8].

Вирусная инвазия проявляется чаще всего в комплексе микст-инфекции репродуктивного тракта, а также при наличии микозов слизистых, в том числе при микотических вагинитах. Как известно, микозы сопровождаются снижением местного иммунитета, а также «интерферонового статуса» пациентов. Заслуживают особого

внимания данные об элиминации ПВИ после проведения курса местной терапии антимикотиком, без применения специфической противовирусной либо иммуномодулирующей терапии [9]. Можно предположить потенцирование патологического действия инфекционных агентов. Бактериальные и микотические патогены на фоне снижения иммунитета разрушают физиологическую бактериальную пленку слизистой, что является причиной проникновения вирусов в подлежащие слои эпителия. Либо, наоборот, бактериально-грибковые ассоциации поддерживают персистенцию вируса и развитие последующих неопластических процессов.

В настоящее время изучены более 90 штаммов ВПЧ. Наиболее часто встречающимися являются 6, 9, 11 штаммы, ассоциирующиеся в большей степени с возникновением остроконечных кондилом и ранее считавшиеся вирусами с низким онкогенным потенциалом. В настоящее время 6 и 11 типы также связывают с развитием дисплазии шейки матки, вульвы; 6 тип обнаружен при развитии папилломатоза гортани, в том числе у новорожденных от матерей, имевших в анамнезе кондиломы половых органов [10]. Однако и большинство штаммов ВПЧ — с 30 по 79 — в настоящее время считают причиной развития дисплазии эпителия шейки матки, вульвы [6,7].

Установлено, что течение гестационного процесса после перенесенной ПВИ, в том числе после электрохирургического лечения шейки матки, осложняется угрозой прерывания беременности, преимущественно в сроки беременности 16–18 недель [4,5].

Все вышеизложенное подтверждает актуальность изучения проблемы реализации ПВИ, соответствия клинической картины определенным типам ВПЧ, а также определения степени иммунной защиты, в частности уровня содержания ИФН в сыворотке крови как одного из показателей противовирусного действия макроорганизма.

**Цель** исследования — определение соответствия уровня сывороточного ИФН клиническим признакам заболеваний репродуктивной системы женщины при наличии различных типов ВПЧ.

## Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Харьковской медицинской академии последипломного образования в 2016–2018 гг. В исследование были включены 250 женщин в возрасте 23–38 лет.

Основную группу I составили 150 пациенток, имевших положительные результаты полимерно-цепной реакции (ПЦР) на наличие ВПЧ одного или нескольких типов (6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82) при наличии различных клинических форм ПВИ: дисплазия шейки матки, дисплазия влагалища, вульвы, кондиломы шейки матки, влагалища, наружных половых органов. Группу контроля II составили 100 пациенток, которые, в свою очередь, были разделены на подгруппы II A и II B по 50 человек. Подгруппа II A – пациентки, имевшие положительные результаты ПЦР ВПЧ различных типов (6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82), но не имевшие клинических признаков ПВИ. Подгруппа II B – здоровые пациентки (без клинических признаков ПВИ, с отрицательными результатами ПЦР ВПЧ).

Пациенткам основной и контрольных подгрупп проводили ПЦР ВПЧ Digene-тест методом «гибридного захвата», с определением типов ВПЧ 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82, а также вирусной нагрузки – количества копий вируса в расчете на 100 000 эпителиальных клеток, Lg копий на образец.

Лабораторные показатели вирусной нагрузки оценивали следующим образом: менее 3 Lg (HPV/105) – малозначимая, низкий риск диспластических изменений; 3 Lg до 5 Lg (HPV/105) – значимая, высокий риск развития диспластических изменений, либо их наличие; более 5 Lg (HPV/105) – высокозначимая, с максимальной вероятностью наличия дисплазии.

Всем пациенткам также проводилось инфектологическое обследование: бактериологический посев отделяемого влагалища, ПЦР на наличие хламидийной, мико-, уреоплазменной инфекции.

Всем пациенткам основной и контрольных групп проводили определение уровня ИФН в сыворотке крови с помощью тест-системы, включающей диплоидные клетки, вирусосодержащую жидкость и стандартный ИФН- $\alpha$  человека. В качестве диплоидных клеток тест-система включает клетки охарактеризованной линии диплоидных клеток – фибробластов человека М-20 на уровне 20–33 пассажей, культивированные в среде с добавлением 10% фибринолитически активной плазмы (ФАП). А в качестве вируса – адаптированный к клеткам линии М-20 вирус везикулярного стоматита (ВВС), штамм Индиана, при этом тест-система дополнительно

Таблица 1

**Количественное выявление и типы ДНК ВПЧ в сочетании с различными клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции (абсолютное число пациенток, %)**

| Тип вируса | Выявлено ПЦР ВПЧ (n=150) | CIN III (n=150) | CIN I (n=150) | CIN II (n=150) | Дисплазия влагалища, вульвы | Кондиломы шейки матки влагалища | Остроконечные кондиломы наружных половых органов |
|------------|--------------------------|-----------------|---------------|----------------|-----------------------------|---------------------------------|--|
| ВПЧ 6      | 21 (42,0%)               | 4 (2,6%)        | 1 (0,6%)      | 2 (1,3%)       | 2 (1,3%)                    | 5 (3,3%)                        | 8 (5,3%)   |
| ВПЧ 11     | 20 (13,3%)               | 1 (0,6%)        | 2 (1,3%)      | 3 (2,0%)       | —                           | 5 (3,3%)                        | 9 (6,0%)   |
| ВПЧ 16     | 19 (12,6%)               | 2 (1,3%)        | 6 (4,0%)      | 6 (4,0%)       | 1 (0,6%)                    | 2 (1,3%)                        | 2 (1,3%)   |
| ВПЧ 18     | 21 (14,0%)               | 3 (2,0%)        | 5 (3,3%)      | 6 (4,0%)       | 2 (1,3%)                    | 3 (2,0%)                        | 4 (2,6%)   |
| ВПЧ 26     | 9 (6,0%)                 | 3 (2,0%)        | 3 (2,0%)      | 2 (1,3%)       | —                           | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 31     | 14 (9,3%)                | 2 (1,3%)        | 3 (2,0%)      | 5 (3,3%)       | 3 (2,0%)                    | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 33     | 13 (8,6%)                | 4 (2,6%)        | 2 (1,3%)      | 2 (1,3%)       | 3 (2,0%)                    | 2 (1,3%)                        | —  |
| ВПЧ 35     | 9 (6,0%)                 | 1 (0,6%)        | —             | 2 (1,3%)       | 2 (1,3%)                    | 3 (2,0%)                        | 1 (0,6%)   |
| ВПЧ 39     | 2 (1,3%)                 | 1 (0,6%)        | —             | —              | —                           | —                               | 1 (0,6%)   |
| ВПЧ 44     | 1 (0,6%)                 | 1 (0,6%)        | —             | —              | —                           | —                               | —  |
| ВПЧ 45     | 2 (1,3%)                 | —               | 1 (0,6%)      | —              | —                           | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 51     | 2 (1,3%)                 | —               | —             | —              | 1 (0,6%)                    | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 52     | 1 (0,6%)                 | —               | —             | —              | —                           | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 53     | 2 (1,3%)                 | —               | —             | —              | —                           | 1 (0,6%)                        | 1 (0,6%)   |
| HPV 56     | 5 (3,3%)                 | 1 (0,6%)        | 1 (0,6%)      | 2 (1,3%)       | —                           | 1 (0,6%)                        | 1 (0,6%)   |
| ВПЧ 58     | 3 (2,0%)                 | —               | —             | —              | —                           | 1 (0,6%)                        | 2 (1,3%)   |
| ВПЧ 59     | 1 (0,6%)                 | —               | —             | —              | —                           | —                               | 1 (0,6%)   |
| ВПЧ 68     | 1 (0,6%)                 | —               | —             | —              | —                           | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 69     | 1 (0,6%)                 | —               | —             | —              | —                           | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 73     | 2 (1,3%)                 | —               | —             | —              | 1 (0,6%)                    | 1 (0,6%)                        | —  |
| ВПЧ 82     | 1 (0,6%)                 | —               | —             | —              | 1 (0,6%)                    | —                               | —  |

Таблица 2

Уровень сывороточного ИФН пациенток групп исследования, МЕ

| Группа     | Группа I<br>(n=150) | Группа IIА<br>(n=50) | Группа IIВ<br>(n=50) |
|------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| ИФН, МЕ/мл | 1,7±1,4*            | 3,7±1,2*•            | 6,3±2,2*•            |

Примечания: \* — различия показателей основной группы I статистически достоверны по сравнению с контрольными подгруппами IIА и IIВ (p<0,05); • — различия показателей групп IIА и IIВ статистически достоверны (p<0,05).

включает витальный краситель на основе двух флуорохромов — триафлавина и родамина С.

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 результате проведенного исследования определены ассоциации между наличием различных типов ВПЧ и клиническими признаками ПВИ. Тот или иной тип ВПЧ был выделен у всех пациенток, имевших различные клинические формы заболеваний: дисплазию шейки матки от первой до третьей степеней, диспластические изменения слизистой влагалища (лейкоплакию), кондиломы половых органов. Данные исследования представлены в таблице 1.

Научный и практический интерес вызывает наличие достаточно большой частоты встречаемости ВПЧ 6 и 11 типов, ассоциированных с диспластическими заболеваниями шейки матки, хотя данные типы вирусов обычно связывают с наличием кожных неоплазий — бородавок, кондилом.

Результаты инфектологического исследования продемонстрировали сочетание бактериальной флоры клинически значимых степеней роста с внутриклеточными возбудителями и кандидозом. Среди пациенток I группы достоверно выше была частота выделения бактериальных ассоциаций условно-патогенной и патогенной флоры — в 65 (43,3%), хламидиоза — в 35 (23,3%), микоплазменной инфекции — в 45 (30,0%) случаях. Среди пациенток группы IIА бактериальные ассоциации выделены в 15 (30,0%) случаях. Микозы диагностированы у 87 (58,0%) пациенток группы I, у 12 (24,0%) женщин группы IIА (сочетание *Candida albicans* 10<sup>6</sup> и *Candida nonalbicans* 10<sup>5</sup> степени роста), у 4 (8,5%) пациенток группы IIВ (*Candida albicans* в 10<sup>3</sup> степени роста).

Вирусная нагрузка менее 3 Lg наблюдалась у 28 (56,0%) пациенток I группы и 18 (36,0%) группы IIА. Нагрузка от 3 Lg до 5 Lg — у 67

(44,6%) пациенток I группы и 4 (8,0%) женщин IIА группы. В основной группе уровень вирусной нагрузки 2–4 Lg ассоциировался с выраженными диспластическими изменениями половых органов, кожи области промежности, требующими электрохирургического лечения. В контрольной подгруппе при наличии более высокого уровня сывороточного интерферона клинические проявления ПВИ не были диагностированы. Дисплазия шейки матки CIN III в 5 случаях ассоциировалась с наличием вирусной нагрузки более 5 Lg. Уровень сывороточного ИФН был достоверно ниже среди всех пациенток основной группы по сравнению с контрольными подгруппами (табл. 2).

Таким образом, можно заключить, что персистенция вирусной инфекции происходит на фоне снижения сывороточного ИФН, а также в сочетании с микст-инфекцией, в том числе микозами. Вирусы папилломы человека 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82 могут быть диагностированы при различных по клинической значимости диспластических заболеваниях. Одним из факторов прогноза заболевания, вызванного ВПЧ, можно считать уровень сывороточного ИФН.

### Выводы

1. Вирусы папилломы человека 6,11,16,18,26,31,33,35,39,44,45,51,52,53,56,58,59,68,69,73,82 типов ассоциируются с диспластическими заболеваниями шейки матки, влагалища, наружных половых органов; прогнозом заболевания и тяжести диспластических процессов служит вирусная нагрузка от 3 Lg до 5 Lg.

2. Уровень ИФН сыворотки в I группе достоверно снижен по сравнению с пациентками групп IIА и IIВ, а также достоверно различен среди пациенток — носителей ВПЧ без клинических проявлений ПВИ (группа IIА) по отношению к здоровым пациенткам (группа IIВ).

3. Определение уровня сывороточного ИФН можно рекомендовать как метод прогноза возможного развития заболевания, а также необходимости назначения иммуномодулирующего лечения.

4. Расширенный скрининг ДНК ВПЧ с определением вирусной нагрузки может быть рекомендован как составляющая прегравидарной подготовки для снижения осложнений геста-

ционного периода и риска инфицирования новорожденного.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галицкая МГ, Ивардава МИ. (2009). Папилломавирусная инфекция у мальчиков и молодых мужчин. Возможности ее первичной профилактики. Педиатрическая фармакология. 6 (2):12—14.
2. Головина ДА, Трофимова ОБ, Ермилова ВД и соавт. (2014). Комплекс молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов для выявления вирусов папиллом человека в раковом эпителии мочевого пузыря. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 157(1):81—84.
3. Еремин ВФ, Вергейчик ГИ, Стрибук ЖА. (2010). Папилломавирусы человека: некоторые аспекта патогенеза и современная классификация. Проблемы здоровья и экологии. 3(24):22—24.
4. Качалина ТС, Качалина ОВ, Вахабова ГА, Зиновьева МС. (2017). Анализ течения беременности и родов после лечения различных форм ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии. Медицинский альманах. 6(51):36—39.
5. Качалина ТС, Качалина ОВ, Вахабова ГА. (2018). Течение беременности и родов у пациенток, ранее перенесших патологию, ассоциированную с вирусом папилломы человека. Акушерство и гинекология. 7:62—66.
6. Клинышкова ТВ, Буян МС. (2018). Течение цервикального предрака в условиях персистирующей папилломавирусной инфекции. Мать и дитя в Кузбассе. 1(72):77—80.
7. Babasha S, Soliemani M. (2011). The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis. Eur J Cancer. 47(8):1127—37.
8. Bodily J, Laimins LA. (2011). Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. Trends Microbiol. 9(1):33—39. doi 10.1016/j.tim.2010.10.002.
9. Gorbunova OV, Zarichanska HV. (2018). Efficiency of using antifungal drugs in women with vaginal candidiasis on the background of papillomavirus infection. Perinatology and pediatric. Ukraine. 2 (74):31—34.
10. Munoz N at al. (2010). Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J Natl Cancer. 102(5):325—39.

## Сведения об авторах:

**Грищенко Ольга Валентиновна** — д.мед.н., проф., академик ТАН Украины, зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской МАПО.

Адрес: г. Харьков, Салтливское шоссе, 264; тел. (057)711-95-42.

**Бобрицкая Виктория Владимировна** — к.мед.н., доц. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской МАПО.

Адрес: г. Харьков, Салтливское шоссе, 264; тел. (057)711-95-42.

Статья поступила в редакцию 23.06.2018 г.; принята в печать 02.09.2018 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 оформлении 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 618.3:614.2:006.44

**В.В. Біла<sup>1</sup>, І.Б. Венцківська<sup>2</sup>, О.С. Загородня<sup>2</sup>**  
**Медико-соціальні результати**  
**впровадження стандартів ISO 9001**  
**в умовах перинатального центру**

<sup>1</sup>Перинатальний центр м. Києва, Україна

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):61-65; doi 10.15574/PP.2018.75.61

**Мета** — проаналізувати динаміку деяких показників роботи Перинатального центру за 2013–2018 рр.; дослідити можливий вплив на неї управлінських заходів.

**Пацієнти та методи.** Проаналізовано показники роботи Перинатального центру за 2013–2018 рр. в аспекті впливу на них організаційних заходів: тривалість перебування вагітної на ліжку, частоту кесаревого розтину та структуру показань до нього. Для оцінки статистичної вірогідності відмінностей показників у динаміці застосовано критерій Фостера—Стюарта. Для підтвердження кількісних відмінностей між часткою показань до кесаревого розтину в їх структурі застосовано критерій Колмогорова—Смірнова.

**Результати.** За 2013–2018 рр. у Перинатальному центрі зменшилася інтенсивність використання ліжок відділення патології вагітності, що пов'язано з переглядом та чітким дотриманням показань до допологової госпіталізації вагітних. Протягом аналізованого періоду змінилася структура кесаревих розтинів, як за гестаційними термінами (збільшилася частка передчасних пологів), так і за показаннями (значно зменшилася частка дистресу плода та аномалій пологової діяльності).

**Висновки.** На тлі збереження стабільної загальної частоти абдомінального розродження такі зміни свідчать про удосконалення медичної допомоги, зменшення акушерської агресії. Отримані дані свідчать про важливий внесок управлінських рішень у процес підвищення якості медичної допомоги.

**Ключові слова:** менеджмент якості, частота та структура показань до абдомінального розродження.

**Medical and social results of ISO 9001 standards implementation in the perinatal centre**

**V.V. Bila<sup>1</sup>, I.B. Ventskivskia<sup>2</sup>, O.S. Zahorodnya<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Perinatal Centre, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Objective:** to analyse the dynamics of some performance indicators of the Perinatal Centre for the period of 2013–2018 and study the possible impact of management actions on it.

**Materials and methods.** The performance indicators of the Perinatal Centre during the period of 2013–2016 in context of the impact on them of organizational measures were analysed, which were as follows: the length of hospital stay of the pregnant woman, the frequency of caesarean section and the structure of indications for such operation. To estimate the statistical significance of differences in indications over time, the Foster-Stewart criterion was used. To confirm the quantitative differences between the proportions of indications for caesarean section in their structure, the Kolmogorov-Smirnov test was employed.

**Results.** For the period 2013–2018, the bed usage intensity in the pathologic pregnancy department has decreased, which is associated with the revision and strict adherence to the indications for prenatal hospitalization of pregnant women. During the review period, the structure of caesarean sections changed both in terms of the gestational age (the proportion of premature births increased) and indications (the proportion of fetal distress and labour activity anomalies significantly decreased).

**Conclusions.** Against the background of retaining a stable overall rate of abdominal delivery, such changes indicate an improvement in medical care and a reduction in obstetric aggression. The obtained data evidence an important contribution of management decisions in the process of improving the medical care quality.

**Key words:** quality management, frequency and structure of caesarean section.

**Медико-социальные результаты внедрения стандартов ISO 9001 в условиях перинатального центра**

**В.В. Белая<sup>1</sup>, И.Б. Венцовская<sup>2</sup>, А.С. Загородня<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Перинатальный центр г. Киева, Украина

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

**Цель** — проанализировать динамику некоторых показателей работы Перинатального центра за 2013–2018 гг.; исследовать возможное влияние на нее управленческих мероприятий.

**Пациенты и методы.** Проанализированы показатели работы Перинатального центра за 2013–2018 гг. в аспекте влияния на них организационных мероприятий: длительность пребывания беременной на койке, частоту кесаревого сечения и структуру показаний к нему. Для оценки статистической достоверности отличий показателей в динамике применен критерий Тостера—Стюарта. Для подтверждения количественных отличий между частью показаний к кесаревому сечению в их структуре применен критерий Колмогорова—Смирнова.

**Результаты.** За 2013–2018 гг. в Перинатальном центре уменьшилась интенсивность использования коек отделения патологии беременности, что связано с пересмотром и четким соблюдением показаний к дородовой госпитализации беременных. В течение анализируемого периода изменилась структура кесаревых сечений, как по гестационным срокам (увеличилась часть преждевременных родов), так и по показаниям (значительно уменьшилась часть дистреса плода и аномалий родовой деятельности).

**Выводы.** На фоне сохранения стабильной общей частоты абдомінального родоразрешения такие изменения свидетельствуют об усовершенствовании медицинской помощи, уменьшении акушерской агрессии. Полученные данные свидетельствуют о важном вкладе управленческих решений в процесс повышения качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** менеджмент качества, частота и структура показаний к абдомінальному родоразрешению.

**Вступ**

Медичний заклад є системою, функціонування якої надзвичайно залежить від зовнішніх факторів, зокрема, постачання лікарських засобів та медичного інструментарію, доступність сучасних лікувальних та діагностичних технологій, рівень професійної підготовки персоналу. Якщо ці параметри є доступними до впливу (організація фінансування, постійне підвищення кваліфікації співробітників), то стан здоров'я і тяжкість захворювання пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу, є показником непередбачуваним. Особливо це стосується закладів акушерської допомоги, ще більшою мірою — перинатальних центрів, метою діяльності яких є надання допомоги вагітним та роділлям із групи високого ризику.

Один із засновників сучасної теорії менеджменту Едвард Демінг (1900–1993 рр.) стверджував, що якість роботи будь-якої системи лише на 20% залежить від людського фактора, решта 80% є результатом правильно організації управління.

Стандарти ISO серії 9000 — організаційні стандарти системи якості; це документи, які встановлюють вимоги до системи якості, її організаційної структури та функціонального наповнення. Перший із документів цієї серії (ISO 9000:2005) визначає основні принципи й положення управління якістю, а також термінологію цього процесу. Наступний (ISO 9001:2008) вже формулює вимоги до системи управління якістю в тих закладах, які вже мають можливість конкуренції, тобто прагнуть задовольнити потреби все більшої кількості споживачів. Зазначені стандарти не стосуються клінічної допомоги, але необхідні для створення єдиних для організацій вимог щодо здійснення всіх процесів, спрямованих на виготовлення продукції чи надання послуг. Вимоги стандарту ISO 9001 є загальними і не передбачають дотримання однаковості структури систем управління якістю або однаковості документації, оскільки їх можна застосовувати до діяльності будь-якої організації незалежно від типу, розміру та продукції, що випускається (послуг, що надаються) [2]. Крім того, безперечною перевагою стандартів є залучення до системи управління самих співробітників, можливості їх впливу на редагування правил та підходів.

У 2011 р. наказами МОЗ України затверджено нову Концепцію управління якістю медичної допомоги, в основу якої покладено визнання

неефективності адміністративно-командного підходу до управління медичними закладами. Такий підхід є абсолютно недоцільним в умовах розвитку конкуренції медичних закладів, що є невідворотним результатом впровадження страхової медицини, він виключає зацікавленість фахівців у самоосвіті та підвищенні професійного рівня, а також постійне оновлення клінічних протоколів та настанов відповідно до світових тенденцій [4].

У 2013 р. Перинатальний центр м. Києва отримав сертифікат відповідності стандартам якості ISO 9001:2008. На етапі підготовки 36 співробітників зазначеного центру пройшли навчання в міжнародній школі технічного законодавства, отримали статус менеджера з якості або внутрішнього аудитора. Розроблена за їх участю система менеджменту якості надання послуг вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим містить чотири типові рівні та охоплює такі групи процесів: процеси планування, аналізу та поліпшення системи менеджменту якості; процеси керування документації та даними; процеси керування ресурсами; процеси, пов'язані з пацієнтами; процеси закупівель; процеси консультування, діагностики, лікування та виходження новонароджених; процеси оцінки, аналізу та керування безпеки надання послуг; процеси моніторингу та вимірювання послуг та процесів.

Не претендуючи на спробу дослідження доцільності та ефективності впровадження стандартів з точки зору організації охорони здоров'я, ми вирішили вивчити їх медико-соціальне значення.

**Мета** дослідження — проаналізувати динаміку деяких показників роботи Перинатального центру за 2013–2018 рр.; дослідити можливий вплив на неї управлінських заходів.

**Матеріали та методи дослідження**

Проаналізовано показники роботи Перинатального центру за 2013–2018 рр. в аспекті впливу на них організаційних заходів: тривалість перебування вагітної на ліжку, частоту кесаревого розтину та структуру показань до нього.

Для оцінки статистичної вірогідності відмінностей показників у динаміці застосовано критерій Фостера—Стюарта [3]. В основу методу покладено поділ динамічного ряду на дві частини: обчислення середнього значення показника (тривалість перебування на ліжку, частота кесаревого розтину, частота внутрішньошлункових крововиливів, перинатальна та пізня неонатальна смертність) для кожної частини — тренду динаміки; порівняння отриманих серед-



Таблиця 1

**Виконання плану роботи ліжка протягом року по Перинатальному центру в цілому та по відділеннях за 2013–2017 рр. (%)**

| Показник  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| По Перинатальному центру в цілому   | 107,1 | 106,8 | 107,4 | 110,0 | 103,2 |
| Відділення патології вагітності, екстрагенітальної патології, відділення медицини плода та раннього терміну вагітності* | 113,8 | 103,6 | 100,1 | 95,2  | 85,4  |
| Акушерське післяпологове відділення спільного перебування матері та новонародженого № 1                                 | 115,7 | 112,8 | 114,4 | 126,4 | 123,7 |
| Акушерське післяпологове відділення спільного перебування матері та новонародженого № 2                                 | 110,6 | 107,3 | 112,4 | 118,8 | 114,8 |

Примітка. \* – різниця трендів динаміки має статистичну вірогідність.

ніх значень (трендів динаміки) між собою із застосуванням критерію Стьюдента. Отримане значення  $p \leq 0,05$  свідчить про істотну зміну показника в динаміці.

Крім того, для підтвердження кількісних відмінностей між часткою показань до кесаревого розтину в їх структурі застосовано критерій Колмогорова–Смірнова.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Спочатку проаналізовано показник використання ліжка протягом року (табл. 1).

Таким чином, у цілому протягом п'ятирічного аналізованого періоду використання ліжка-дня не змінилося. Проте, якщо проаналізувати показник по відділеннях, статистично вірогідне зменшення його відбулося у відділенні патології вагітності. Причинами таких змін є чітке дотримання показань до госпіталізації до відділення, тобто дотримання локальних медичних протоколів, створення та оновлення належить до процесів системи менеджменту якості. У процесі внутрішнього аудиту вивчається дотримання ведення документації, історій пологів та їх електронної версії зокрема, серед недоліків визначається необґрунтована госпіталізація. Інтерес становить аналіз частки пацієнток, що перебували у відділенні патології менше трьох діб та які були виписані з ускладненнями вагітності, що прогресували. Зрозуміло, що ці випадки госпіталізації

представляли собою перебування в стаціонарі лише на час обстеження, адже жодне серйозне ускладнення вагітності за цей час вилікувати неможливо. У 2013 р. 23,5% усіх випадків госпіталізації до відділення патології вагітності мали саме такий характер. У 2014 р. їх частка зменшилася до 15,1%, у 2015 р. – до 7,8%, а вже у 2016–2017 рр. – не більше 2% жінок, госпіталізованих до відділення патології вагітності, не мали показань до перебування в стаціонарі. Медичне значення такої динаміки полягає в зменшенні ризику колонізації госпітальними штамами мікрофлори, відрив від родини, перебування в невідомому середовищі, що підвищує рівень тривожності стосовно прогнозу вагітності, чинить колосальний негативний психологічний вплив. У контексті даного дослідження не варто згадувати економічну складову необґрунтованої госпіталізації, можливість раціонального перерозподілу ліжок, проте вона теж має значення. У вітчизняній літературі немає публікацій, присвячених доцільності допологової госпіталізації, а посилення на міжнародну літературу також знайти важко, адже в більшості країн відсутнє поняття «відділення патології вагітності».

Наступним проаналізованим показником була частота абдомінального розродження (табл. 2).

Аналіз частоти абдомінального розродження вказав на відсутність значної динаміки цього показника, навіть статистично невірогідне його зростання 2017 р. Але протягом аналізованого періоду майже втричі зросла частка передчасних пологів серед усіх випадків кесаревого розтину. Це спричинене розширенням показань до кесаревого розтину, зокрема, його вибір

Таблиця 2

**Частота кесаревого розтину за 2013–2017 рр. (%)**

| Показник   | 2013 | 2014 | 2015  | 2016 | 2017 |
|--|------|------|-------|------|------|
| Від загальної кількості пологів  | 14,3 | 14,0 | 15,40 | 14,8 | 16,2 |
| Частка передчасних пологів від загальної кількості кесаревого розтину* | 7,8  | 12,8 | 20,8  | 20,9 | 21,2 |

Примітка. \* – різниця трендів динаміки має статистичну вірогідність.

Таблиця 3

Структура показань до кесаревого розтину за 2013–2017 рр.

| Показання  | 2013* | 2014 | 2015 | 2016 | 2017* |
|--|-------|------|------|------|-------|
| Попередній кесарів розтин                          | 29,0  | 28,6 | 25,2 | 23,5 | 25,2  |
| Дистрес плода                                      | 28,4  | 20,9 | 15,9 | 14,4 | 14,5  |
| Екстрагенітальна патологія                         | 6,7   | 6,2  | 6,0  | 6,2  | 6,0   |
| Обструктивні пологи                                | 6,4   | 6,7  | 6,2  | 6,0  | 6,2   |
| Неправильне положення та тазове передлежання плода | 4,9   | 5,9  | 2,9  | 4,6  | 6,9   |
| Аномалії пологової діяльності                      | 12,0  | 9,2  | 6,6  | 4,1  | 4,5   |
| Допологова кровотеча                               | 3,0   | 3,4  | 3,2  | 3,3  | 2,9   |
| Гестаційний термін 24–28 тижнів                    | 0     | 1,3  | 5,9  | 13,9 | 14,6  |
| Інші   | 9,6   | 17,8 | 28,1 | 23,9 | 26,1  |

Примітка. \* *лємп>лкр* при порівнянні показників 2013 р. та 2017 р.

у вагітних із передчасним розривом плодових оболонок та відсутністю спонтанної пологової діяльності протягом 5-денної очікувальної тактики в гестаційні терміни 24–28 тижнів. Така тактика, впроваджена у 2014 р., дала змогу знизити показник ранньої неонатальної летальності в цій категорії з 44,6% (2014 р.) до 23% (2016 р.), а маюкової летальності — з 61,5% до 35% відповідно [1]. Це нововведення є результатом ще одного з процесів контролю менеджменту якості — процесів аналізу та планування, коли після проведення внутрішніх аудитів констатовано, що найбільша частка перинатальних втрат відбувається саме в гестаційній категорії 24–28 тижнів у разі індукції пологів або пролонгуванні очікувальної тактики. Водночас, такий перерозподіл означає, що зменшилася частка кесаревого розтину при своєчасних пологах.

Відповідно змінилася й структура показань до кесаревого розтину (табл. 3).

Протягом аналізованих п'яти років структура показань до кесаревого розтину зазнала істотних змін. Зокрема, удвічі зменшилася частка дистресу плода та майже втричі — аномалій пологової діяльності, тобто провідних причин абдомінального розродження при доношеній вагітності. Це також можна пов'язати з реалізацією одного з процесів системи менеджменту якості, зокрема, керування ресурсами, адже провідним фактором зменшення частоти дистресу плода в пологах стало оснащення всіх пологових залів системами бездротового дистанційного фетального моніторингу. Що стосується аномалій пологової діяльності, то їх вдалося значною мірою уникати протягом

останніх років за рахунок використання автоматичного інфузору для індукції та посилення пологової діяльності.

Таким чином, на прикладі окремих показників діяльності Перинатального центру продемонстровано вплив на них управлінського фактора. Адже продемонстрована динаміка не пов'язана зі зміною якісного та кількісного складу системи, тобто співробітників, а є результатом удосконаленої організації цієї системи. Зазначена робота є першою спробою прикладного вивчення впливу впровадження стандартів якості, що є надзвичайно трудомістким процесом для колективу, на конкретні клінічні результати.

### Висновки

За 2013–2018 рр. у Перинатальному центрі зменшилась інтенсивність використання ліжок відділення патології вагітності, що пов'язано з переглядом і чітким дотриманням показань до допологової госпіталізації вагітних.

Протягом аналізованого періоду змінилася структура кесаревих розтинів, як за гестаційними термінами (збільшилася частка передчасних пологів), так і за показаннями (значно зменшилася частка дистресу плода та аномалій пологової діяльності).

Отримані дані свідчать про важливий внесок управлінських рішень у процес підвищення якості медичної допомоги.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні інших медичних наслідків стандартизації роботи Перинатального центру, а також в аналізі рівня задоволеності персоналу.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белая ВВ. (2018). Выбор метода родоразрешения при преждевременных родах в сроках 24–28 недель. Опыт Перинатального центра. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Т. 8; № 4: 471–478.
2. Вороненко ЮВ, Горачук ВВ. (2012). Методичні підходи до впровадження стандартизації організаційних технологій у систему управління якістю медичної допомоги. Український медичний часопис. 5 (91): 34–41.
3. Пэтри А, Сэ-бин К. (2013). Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. Москва: ГОЭТАР-медиа: 96.
4. Юрківська ОВ. (2019). Сертифікація системи управління якістю закладу охорони здоров'я на відповідність стандартам ISO 9001. З чого розпочати? Новости медицины и фармации. 15: 20–21.

## Сведения об авторах:

**Била Виктория Владимировна** — к.мед.н., гл. врач Перинатального центра г. Киева. Адрес: г. Киев, ул. Предславинская, 9.

**Венцовская Ирина Борисовна** — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Предславинская, 9.

**Загородняя Александра Сергеевна** — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Предславинская, 9.

Статья поступила в редакцию 07.05.2018 г.; принята в печать 25.09.2018 г.



## Dear Colleagues and Friends!

The European Society for Paediatric Urologists (ESPU) will celebrate its 30th anniversary in the International Congress Center of Lyon on April 24–27, 2019.

From a small gathering of friends in Rotterdam in 1989 to the largest world society of Paediatric Urology in 2019, a lot of work and energy have been spent by many experts from all around the world. This 30th anniversary will be a nice opportunity to thank the numerous contributors of this success story. This meeting will cover all fields of Paediatric Urology and we are expecting a strong attendance of experts from all the world including some famous stars of our specialty like Paul Mitrofanoff and Robert Whitaker who will receive the Honorary Membership medal on that occasion.

Lyon is a great Roman city to stay and visit. It is the world capital of gastronomy and is wonderfully located between the Beaujolais and Burgundy in the North, and the Rhone Valley in the South. It was the capital of Gaule (27 BC) and is a UNESCO world heritage city. Walking through the middle age part is a delight with wonderful food, books and art markets, museums and shops. Lyon has a strong medical history with leading Hospitals and Universities. It is where the International Agency for Research on Cancer is. Lyon is close to the mountains and the sea. Its access is very easy by plane, train or car.

It is a pleasure and an honour for me to welcome you all as the local organizer of this meeting. It has a very special meaning for me as I was one of the co-founders of this Society 30 years ago, along with Roelof Scholmeijer, Rien Nijman, Jos de Vries and Patrick Duffy. The local organization is lead by Claude–Bernard University Congress Center and the overall organization is supervised by the ESPU team. Enjoy Lyon and its area and enjoy the scientific content of the 30th ESPU meeting.

Pierre Mouriquand, MD, FRCS(Eng), FEAPU  
Professor and head of the Department of Paediatric Urology  
Universite Claude-Bernard – Hospices Civils de Lyon

**More information:** <https://congress2019.espu.org>

## Участь у групах пренатального консультування поліпшує перинатальні наслідки

Participation in group prenatal care may improve birth outcomes

Mary Ann Liebert

Journal of Women's Health

Published: 22 October, 2018

Нещодавнє ретроспективне когортне дослідження, проведене більш ніж серед 9000 вагітних, показало, що жінки, які проходили групове пренатальне консультування, мали значно менший ризик розвитку передчасних пологів або народження дитини з низькою масою тіла порівняно з жінками, які отримували лише індивідуальне консультування. Жінки, які відвідували п'ять або більше групових занять, мали нижчий ризик передчасних пологів та народження дитини з низькою масою тіла. Така інформація наведена в статті, опублікованій у Journal of Women's Health.

Шайна Д. Каннінгем, доктор філософії, і колеги з Йельської школи охорони здоров'я (Нью-Хейвен, штат Коннектикут), а також працівники медичного центру Університету Вандербільта (Нешвілл, штат Теннессі) у статті «Група пренатальної допомоги знижує ризик передчасних пологів та народження дитини з низькою масою тіла: відповідне когортне дослідження» висвітлили результати дослідження,

в якому порівнювали перебіг пологів у двох когортах: жінки з одноплідною вагітністю, які отримували групове пренатальне консультування, та жінки, які отримували індивідуальне консультування в медичному центрі Університету Вандербільта, з січня 2009 р. по червень 2016 р. У дослідження включені лише жінки, які вперше народжували та отримували пренатальну допомогу.

«Результати цього дослідження показують потенційний позитивний вплив відвідування груп пренатального консультування на результат пологів та дотримання рекомендацій пацієнтами, — стверджує Сьюзен Джордж Корнштейн, доктор медицини, головний редактор журналу жіночого здоров'я та виконавчий директор Інституту здоров'я жінок штату Вірджинія (Річмонд, штат Вірджинія). — Як зазначають автори, потрібні зусилля, спрямовані на заохочення та підтримку широкого впровадження групового пренатального консультування в системах охорони здоров'я, а також серед пацієнтів та провайдерів».

## Новий підхід до неонатального сепсису в країнах, що розвиваються, може врятувати тисячі життів

New approach to neonatal sepsis in developing nations could save thousands of lives

American Society for Microbiology

Published: 22 October, 2018

Сепсис є основною причиною запобіжної смерті серед новонароджених у тропічних країнах. Антибіотик Цефтріаксон, що раніше був доступний у формі ін'єкцій, тепер можна вводити через пряму кишку. Цей метод може щорічно рятувати життя декількох сотень тисяч новонароджених із сепсисом. Відповідні дослідження опубліковані в журналі Американського товариства мікробіології «Протимікробні препарати та хіміотерапія».

Сепсис — переважна імунна реакція на інфекцію, що може зумовити пошкодження тканин, відмову органів і смерть.

У регіонах світу, де такі випадки смерті поширені, ресурси обмежені та немає спеціалізованих лікарень, необхідне лікування розпочинають із запізненням у години або дні. Тому існує нагальна потреба в ректальній формі препарату.

«Ректальний антибіотик може знизити рівень смертності, оскільки скорочує затрим-

ку в лікуванні критично хворих новонароджених», — заявив автор, доктор фармацевтичних наук Тіна Касс, доцент кафедри фармацевтичних технологій та біофармації, Університет Бордо (Франція).

Дослідження, у співпраці між Hoffmann la Roche та вченими університету, засновані на роботі, проведеної на початку 80-х років у фармацевтичній компанії Hoffmann la Roche, в якій досліджено ін'єкційні та ректальні препарати цефтріаксону, але зареєстровано лише ін'єкційний препарат. Дослідження щодо ректальних форм не опубліковані.

Лікування за допомогою ректальних форм можна проводити навіть у критичних станах,

за яких у новонароджених спостерігаються судоми або відсутня свідомість.

Співпраця з Hoffmann la Roche підвищила ймовірність успіху та скоротила терміни, оскільки Roche вклав кошти у дослідження ректальних форм цефтріаксону.

Цефтріаксон має декілька переваг над іншими антибіотиками. Сепсис спричиняють різноманітні збудники, але цефтріаксон має широкий спектр дії. Цей препарат характеризується хорошим показником безпеки в новонароджених, добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Цефтріаксон можна вводити одноразово, оскільки він має значно повільнішу елімінацію порівняно з цефалоспоринами третього покоління, пеніцилінами або карбапенемами.

## **Індукція пологів на 39-му тижні може принести користь вагітним жінкам та їхнім дітям**

**Inducing labor at 39 weeks may benefit pregnant women and their babies**

**Wiley**

**Published: October 17, 2018**

Оскільки поширеність ускладнень у матері та плоду зростає зі збільшенням терміну вагітності понад 39 тижнів, індукція пологів на 39-му тижні була запропонована як засіб забезпечення оптимального здоров'я матерів та новонароджених.

У журналі *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* наведено аналіз даних п'яти рандомізованих контрольованих досліджень і виявлено, що вибіркова індукція пологів при неускладненій олноплідній вагітності 39 тижнів не пов'язана з високими показниками ускладнень і, фактично, може знизити ризик кесаревого розтину, гіпертонічної хвороби та необхідність респіраторної підтримки у новонароджених.

«Тепер у нас є достатньо даних про неускладнену одноплідну вагітність, щоб підтвердити висновок, що індукція пологів із 39 тижнів є безпечним та потенційно корисним варіантом для жінок», — зазначив провідний автор д-р Олександр Сотіріадіс з Арістотельського університету в Салоніках (Греція). — Перед індукцією пологів у вагітної з низьким ступенем ризику пацієнтку слід повідомити, що це може призвести до більш тривалого та болючого процесу порівняно зі спонтанними пологами. Пологові служби також повинні розглянути вплив широкомасштабної індукції пологів на штатний розклад та можливості післяпологових відділень».

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

УДК 616.34-007.274-089:614.842

О.К. Слепов, О.П. Пономаренко, М.Ю. Мигур

## Аномалії залишків омфаломезентеріальних судин при гастрошизисі та їх роль у плануванні хірургічної тактики при цій патології

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):68-75; doi 10.15574/PP.2018.75.68

**Мета** — виявити частоту необлітерованих омфаломезентеріальних артерій у новонароджених із гастрошизисом, дослідити анатомічні особливості; розробити хірургічну тактику при цій патології.

**Пацієнти та методи.** Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 63 новонароджених дітей з гастрошизисом, яким виконано хірургічну корекцію вади за 2006–2018 рр. У дослідження включено 7 новонароджених з гастрошизисом, у яких виявлено залишки необлітерованих омфаломезентеріальних артерій.

**Результати.** Діаметр залишків необлітерованих омфаломезентеріальних артерій варіював від 1 мм до 5 мм (у середньому —  $2,4 \pm 0,53$  мм), а довжина — від 4,0 см до 8,0 см (у середньому —  $6,1 \pm 0,59$  см). Залишки необлітерованих омфаломезентеріальних артерій були представлені сполучнотканним тяжем, який відходив від кореня брижі здухвинної кишки на відстані від 10 см до 30 см від ілеоцекального кута, перекидався через її протибрижову напівокружність (викликаючи чи не викликаючи її компресію) і фіксувався в ділянці розщепленого пупкового кільця та наскрізного дефекту передньої черевної стінки, проходячи вільно через останній ( $n=3$ ) або з'єднуючись з його краєм (верхнім або правим), ( $n=4$ ). Клінічно значущу компресію здухвинної кишки з вираженням ( $n=1$ ) або помірним ( $n=1$ ) її стенозом і порушенням прохідності виявлено у 2 новонароджених дітей з гастрошизисом. В інших випадках не виявлено порушення прохідності здухвинної кишки ( $n=5$ ), хоча в одному з цих випадків була її незначна компресія.

**Висновки.** Необлітеровані омфаломезентеріальні артерії є аномальними судинами жовткового мішка. За нашими даними, вони зустрічаються в 11,1% новонароджених з гастрошизисом і можуть спричинити обструкцію здухвинної кишки компресійного генезу, що потребує відповідного лікування.

**Ключові слова:** гастрошизис, омфаломезентеріальна артерія, хірургічна тактика, обструкція здухвинної кишки, новонароджені, діти.

### Anomalies of omphalomesenteric vessel remnants in gastroschisis and their role in the surgical tactics in this pathology

O.K. Slipov, O.P. Ponomarenko, M.Yu. Migur

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Objective:** to study the frequency of non-obligated omphalomesenteric (vitelline) arteries in newborns with gastroschisis and their anatomical features; to develop surgical tactics for this pathology.

**Materials and methods.** A retrospective chart review of 63 newborns with gastroschisis, who underwent surgical correction of the defect during the period of 2006–2018, was carried out. In total 7 newborns with gastroschisis and non-obligated vitelline artery remnants were enrolled to the study.

**Results.** A diameter of non-obligated vitelline artery remnants ranged from 1 mm to 5 mm (on average —  $2.4 \pm 0.53$  mm), and their length made up from 4.0 cm to 8.0 cm (on average —  $6.1 \pm 0.59$  cm). The non-obligated vitelline artery remnants were represented by a fibrous cord, which took its rise from the mesenteric root of the ileum at a distance of 10 cm to 30 cm from the ileocaecal angle, threw over its antimesenteric border (causing or not its compression) and fixed in the split umbilical ring and the penetration defect of the anterior abdominal wall, passing free through the latter ( $n=3$ ) or connecting with its edge (superior or right) ( $n=4$ ). Clinically significant compression of the ileum with high-grade ( $n=1$ ) and moderate ( $n=1$ ) its stenosis or obstruction was diagnosed in 2 newborns with gastroschisis. In other cases, signs of the ileal obstruction ( $n=5$ ) were not found, although in one of these cases there was its slight compression observed.

**Conclusions.** The non-obligated omphalomesenteric (vitelline) arteries are abnormal vessels of the yolk sac. According to our data, they are found in 11.1% of newborns with gastroschisis and may cause ileal obstruction of compression origin, which requires appropriate treatment.

**Key words:** gastroschisis, omphalomesenteric (vitelline) artery, surgical tactics, ileal obstruction, newborns, children.

### Аномалии остатков омфаломезентеріальних сосудов при гастрошизисе и их роль в планировании хирургической тактики при этой патологии

А.К. Слепов, А.П. Пономаренко, М.Ю. Мигур

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

**Цель** — выявить частоту необлитерированных омфаломезентеріальних артерий у новорожденных детей с гастрошизисом, исследовать анатомические особенности; разработать хирургическую тактику при этой патологии.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективний аналіз медичинських карт 63 новорожденных с гастрошизисом, которым выполнена хирургическая коррекция порока за 2006–2018 гг. В исследование включены 7 новорожденных с гастрошизисом, у которых выявлены остатки необлитерированных омфаломезентеріальних артерий.

**Результаты.** Диаметр остатков необлитерированных омфаломезентеріальних артерий варьировал от 1 мм до 5 мм (в среднем —  $2,4 \pm 0,53$  мм), а длина — от 4,0 см до 8,0 см (в среднем —  $6,1 \pm 0,59$  см). Остатки необлитерированных омфаломезентеріальних артерий были представлены соединительнотканным тяжем, который отходил от корня брыжейки подвздошной кишки на расстоянии от 10 до 30 см от илеоцекального угла, переходил через ее противобрыжеечную полуокружность (вызывая или не вызывая ее компрессию) и фиксировался в области расщепленного пупочного кольца и сквозного дефекта передней брюшной стенки, проходя свободно через последний ( $n=3$ ) или соединяясь с его краем (верхним или правым) ( $n=4$ ). Клинически значимая компрессия подвздошной кишки с выраженным ( $n=1$ ) или умеренным ( $n=1$ ) ее стенозом и нарушением проходимости выявлена у 2 новорожденных с гастрошизисом. В других случаях не выявлено нарушения проходимости подвздошной кишки ( $n=5$ ), хотя в одном из этих случаев наблюдалась ее незначительная компрессия.

**Выводы.** Необлитерированные омфаломезентеріальні артерії являються аномальними судинами желточного мешка. По нашим данным, они встречаются у 11,1% новорожденных с гастрошизисом и могут привести к обструкции подвздошной кишки компрессионного генеза, что требует соответствующего лечения.

**Ключевые слова:** гастрошизис, омфаломезентеріальна артерія, хирургическая тактика, обструкция подвздошной кишки, новорожденные, дети.

**Вступ**

Гастрошизис (ГШ) — одна з найтяжчих вад розвитку дітей неонатального періоду, яка характеризується внутрішньоутробною евітерацією органів черевної порожнини за межі передньої черевної стінки (ПЧС) в амніотичну рідину через наскрізний дефект ПЧС [5, 8]. Тяжкість вади та її прогноз залежать переважно від виразності патологічних змін евітерованих органів і наявності асоційованих вад розвитку [2, 5, 9, 12, 18]. Серед останніх переважають інтестинальні вади — стенози та атрезії [6, 10]. У цих випадках ГШ вважається ускладненим, оскільки, крім хірургічного лікування основної вади, потребує корекції супутніх життєво небезпечних аномалій [10]. У цілому, асоційовані вади розвитку при ГШ зустрічаються у 8,7–31,0% [6, 10]. Випадки ГШ, поєднаного з природженими вадами жовткового мішка, з його структурними елементами, рідкісні, мало описані в літературі та здебільшого представлені асоціацією з дивертикулом Меккеля [13, 15].

Аналіз світової літератури показав, що на сьогодні немає наукових публікацій, присвячених ГШ, асоційованому з аномальними (необлітерованими) судинами жовткового мішка — омфаломезентеріальними артеріями (ОМА), які можуть спричинити обструкцію здухвинної кишки компресійного генезу і, таким чином, впливати на клінічний перебіг та прогноз ГШ.

**Мета** дослідження — виявити частоту необлітерованих ОМА в новонароджених дітей з ГШ, дослідити анатомічні особливості; розробити хірургічну тактику при цій патології.

**Матеріали та методи дослідження**

Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 63 новонароджених дітей з ГШ, яким виконано хірургічну корекцію вади в умовах відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку в дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України?», за 2006–2018 рр. Гестаційний вік немовлят

Таблиця

**Характеристика новонароджених дітей з гастрошизисом та аномалією залишків омфаломезентеріальної артерії**

| № пор. | Стать | Гестаційний вік (тижні) | Маса тіла (г) | Евітеровані органи             | Характеристика їх змін | Наявність та ступінь ВАД | ОМА    |        | Хірургічна тактика при ОМА   | Корекція ГШ   | Результат лікування |
|--------|-------|-------------------------|---------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|--------|--------|--|---|---------------------|
|        |       |                         |               |                                |                        |                          | Ø (мм) | l (см) |  |   |                     |
| 1.     | хл.   | 35                      | 2900          | середня кишка, шлунок          | помірні                | помірні                  | 1–2    | 8      | резекція ОМА   | Пластика ПЧС місцевими тканинами  | вижив               |
| 2.     | хл.   | 38                      | 4020          | середня кишка, шлунок          | помірні                | відсут                   | 4      | 7      | резекція ОМА   | та ж операція   | вижив               |
| 3.     | хл.   | 37                      | 3100          | середня кишка                  | помірні                | помірні                  | 2      | 5      | резекція ОМА   | та ж операція   | вижив               |
| 4.     | дівч. | 37                      | 2600          | середня кишка                  | помірні                | помірні                  | 1      | 6      | резекція ОМА   | та ж операція   | вижив               |
| 5.     | хл.   | 36                      | 2400          | середня кишка, шлунок, яєчники | не змінені             | помірні                  | 5      | 5      | I. Резекція ОМА.<br>II. Сегментарна резекція здухвинної кишки з анастомозом «кінець до кінця?» | I. Та ж операція<br>II. Радикальна пластика ПЧС   | вижив               |
| 6.     | дівч. | 36                      | 2600          | середня кишка, шлунок          | помірні                | вираж.                   | 2      | 4      | резекція ОМА   | I. Комбінована пластика ПЧС з тутопласт-перикардом.<br>II. Пластика ПЧС місцевими тканинами   | вижив               |
| 7.     | хл.   | 36                      | 2000          | середня кишка, шлунок, печінка | помірні                | вираж.                   | 2      | 8      | резекція ОМА   | I. Комбінована пластика ПЧС з тутопласт-перикардом.<br>II. Пластика ПЧС місцевими тканинами.<br>III. Реліапаротомія вісцероліз, радикальна пластика ПЧС | помер               |

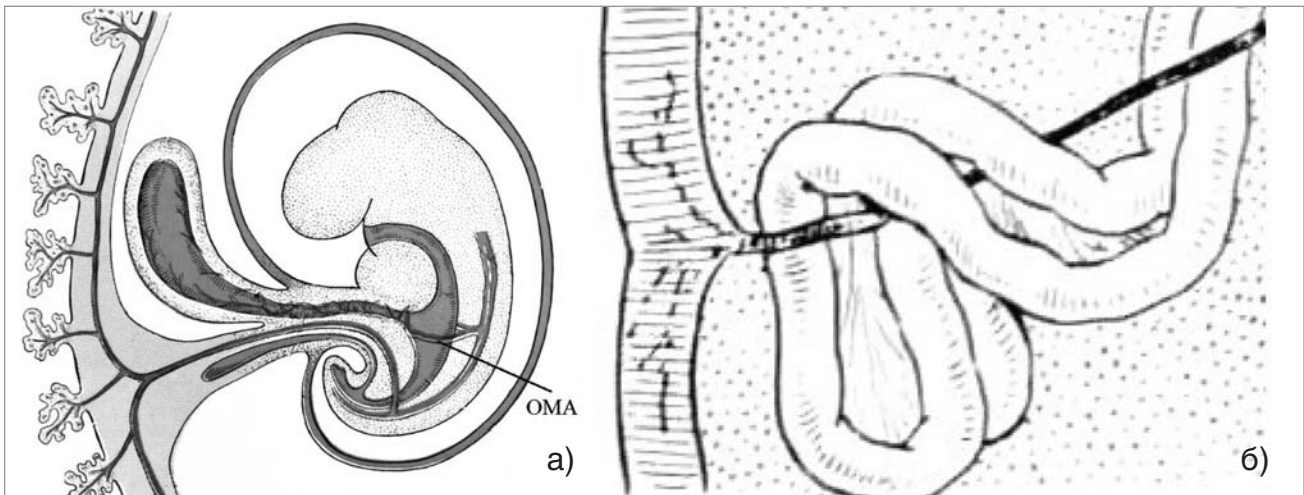


Рис. 1 (а, б). Персистуюча омфаломезентеріальна артерія в періоді ембріогенезу (а) та неонатальному періоді (б), (Баїров Г.А. та ін., 1984)

варіював від 33 тижнів до 41 тижня (у середньому –  $36,7 \pm 0,16$  тижня), а маса тіла – від 1830 г до 4020 г (у середньому –  $2527 \pm 59,5$  г). У переважній більшості діти народилися за допомогою операції кесаревого розтину (95,2% (n=60)). Усі пацієнти були прооперовані в перші хвилини життя відповідно до розробленої в клініці тактики «Хірургія перших хвилин?» [1].

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).

Критерії відбору. У дослідження включено 7 новонароджених дітей з ГШ, в яких виявлено залишки необлітерованих ОМА (табл.).

Методи дослідження: аналіз інтраопераційної ревізії евентрованих органів із визначенням анатомо-топографічних особливостей залишків ОМА (їх діаметра, довжини, взаємозв'язку з брижею і стінками здухвинної кишки та ПЧС у ділянці її наскрізного дефекту і розщеплення пупкового кільця); рентгенологічні (оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, пасаж рентген-контрасту шлунково-кишковим трактом); ультразвуковий (УЗД органів черевної порожнини з визначенням їх моторики, розмірів кишкових петель тощо).

### Результати дослідження

Клінічно значущу компресію здухвинної кишки з вираженим (n=1) або помірним (n=1) її стенозом і порушенням прохідності виявлено у 2 немовлят із ГШ. В інших випадках не було порушення прохідності здухвинної кишки

(n=5), хоча в одному випадку була її незначна компресія. На рисунку 2 зображено інтраопераційну фотографію компресійного стенозу здухвинної кишки необлітерованою ОМА в новонародженої дитини з ГШ.

Хірургічна тактика за наявності залишків необлітерованої ОМА в новонароджених із ГШ не залежала від характеру операції при основній ваді та полягала в ліквідації необлітерованої ОМА шляхом її резекції після мобілізації та перев'язки по полюсах. Цю операцію ми виконували як за наявності компресії здухвинної кишки, так і за її відсутності. У першому випадку досягли декомпресії кишки, у другому – профілактики завороту кишки навколо ОМА і можливих пов'язаних із цим наслідків. Таку операцію виконували в усіх 7 випадках за наявності ОМА при ГШ.

У 2 із 3 новонароджених із ГШ, які мали компресію здухвинної кишки, завдяки резекції залишків ОМА ми досягли декомпресії кишки і зникнення явищ часткової кишкової непрохідності, які спостерігалися в одного з цих двох немовлят. В одного новонародженого хлопчика з ГШ резекція залишків ОМА не сприяла ліквідації непрохідності через виражену обструкцію здухвинної кишки в ділянці компресії залишків ОМА. У цьому місці відмічалася странгуляційна борозна, по якій здухвинна кишка в фізіологічному положенні складалася у вигляді «двобулки», викликаючи явища функціональної кишкової непрохідності. При ручному розправленні «двобулки» кишка випрямлялася, і явища обструкції ліквідувалися. Проте в природному положенні знову відновлювалося формування «двобулки» та обструкції тонкої кишки. Для ліквідації

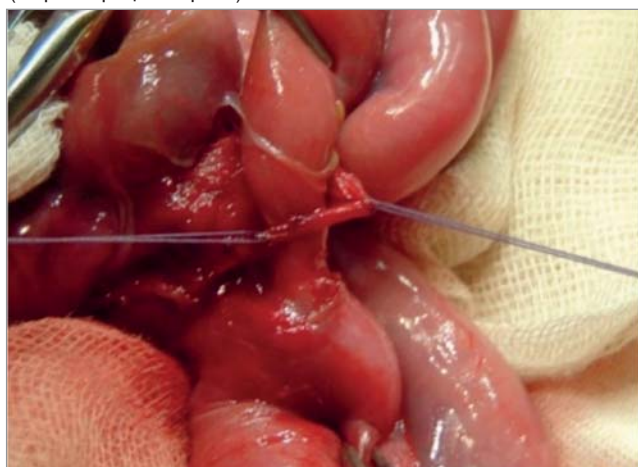




**Рис. 2.** Компресія здухвинної кишки необлітерованою омфаломезентеріальною артерією в новонародженій дитині Г. із ГШ (інтраопераційне фото)



**Рис. 3.** Зовнішній вигляд евертованих органів дитини через 5 хв. після народження



**Рис. 4.** Мобілізована аномальна омфаломезентеріальна судина



**Рис. 5.** Зовнішній вигляд здухвинної кишки в ділянці компресії після резекції аномальної судини

непрохідності через 14 діб після резекції ОМА і корекції ГШ провели сегментарну резекцію здухвинної кишки (по 5 см проксимальніше та дистальніше місця компресійної борозни) з накладанням однорядного кінце-кінцевого кишкового анастомозу.

У зв'язку з надзвичайною рідкістю зазначеної патології наводимо клінічне спостереження.

Природжену ваду розвитку ПЧС діагностували на пренатальному УЗД у терміні 28 тижнів гестації у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Праворуч від місця виходу пуповини виявили наскрізний дефект ПЧС розмірами до 10 мм у діаметрі. Поряд із ПЧС в амніотичній рідині візуалізували конгломерат евертованих петель кишечника розмірами 52x31x70 мм. Їх діаметр варіював від 5 мм до 13 мм із товщиною кишкової стінки 1,0–1,3 мм. Розміри черевної порожнини – 53x42x47 мм. Шлунок, розмірами 32x10 мм, був розташований у черевній порожнині, а його пілорична



**Рис. 6.** Оглядова рентгенограма органів черевної порожнини дитини на 12-ту добу після операції

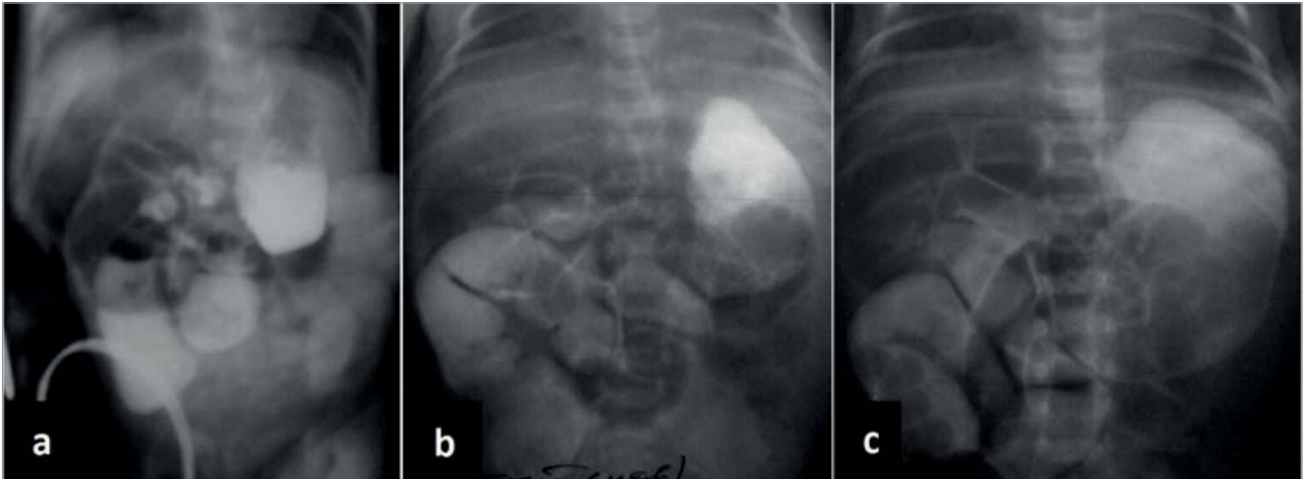


Рис. 7. Пасаж по шлунково-кишковому тракту: через 10 хв. після введення контрасту (а), через 30 хв. (б) та 3 год. (с)

частина була зміщена в напрямку дефекту. Діагностували помірну ВАД (індекс — 0,93). Багатоводдя не спостерігали (амніотичний індекс (АІ) — 140). Провели диспансеризацію плода. На повторному пренатальному ультразвукографічному дослідженні в терміні 35 тижнів гестації виявили збільшення розмірів конгломерату евентрованих органів черевної порожнини до 100x52x50 мм. У просвіті евентрованих петель кишечника виявили рідкий вміст, їх діаметр варіював від 9,2 мм до 15 мм, а товщина стінок — від 2,5 мм до 3,7 мм. Шлунок, розмірами 31x20 мм, був зміщений у напрямку дефекту. Надалі визначили помірну ВАД (індекс — 0,7), а кількість навколоплідних вод відповідала нижній межі норми (АІ — 105).

Новонароджений хлопчик із ГШ народився в акушерських клініках інституту в присутності дитячого хірурга та реаніматолога, шляхом планової дострокової операції кесаревого розтину в терміні 36 тижнів гестації, з масою тіла 2400 г, з оцінкою за шкалою Апгар 6/7 балів, від практично здорової матері віком 20 років. Вагітність перебігала без ускладнень. У пологовій залі новонародженому провели інтубацію трахеї, установили назогастральний зонд та венозний периферичний катетер. У суху стерильну серветку загорнули евентровані петлі тонкої та товстої кишки, які були практично незмінні (еластичні, рожевого кольору), (рис. 3). Після знеболення дитину транспортували в умовах транспортного кювезю до операційної дитячих клінік інституту.

Оперативне лікування провели через 15 хв. після народження, відповідно до розробленої в нашій клініці тактики «Хірургія перших хвилин» (хірург проф. Слепов О.К.). Після ревізії

евентрованих органів у 30,0 см від ілеоцекального кута виявили судину до 5 мм у діаметрі, яка виходила з брижі здухвинної кишки, проходила по стінці лівої половини здухвинної кишки та впадала в ПЧС у ділянці правої половини дефекту ПЧС, створюючи обструкцію шлунково-кишкового тракту, про що свідчило розширення проксимальної відносно обструкції тонкої кишки, до 2,0 см у діаметрі, та звуження дистальної — до 1 см (рис. 2). Поетапно судину мобілізували від брижі та стінки кишки до ПЧС, перев'язали та відсікли (рис. 4). У місці компресії здухвинної кишки зберігалася нормальна прохідність, про що свідчив периток кишкового вмісту в дистальні відділи кишки (рис. 5). Після пластики пупка за методикою клініки провели відновлення цілісності ПЧС власними тканинами, з формуванням мінімальної вентральної грижі, через наявність помірної ВАД для профілактики compartment syndrome.

На 2-гу добу після операції провели комплексне обстеження дитини: супутніх вад розвитку інших органів і систем не виявили. В післяопераційному періоді виявили явища часткової кишкової непрохідності: стаз темно-зеленого кольору зі шлунка, до 30 мл/добу, помірне здуття живота, переважно в епігастральній та мезогастральній ділянках, послаблення перистальтичної активності кишечника, порушення випорожнень (виділялися переважно у незначній кількості після очисних клізм, темно-зеленого кольору). На оглядовій рентгенограмі органів черевної порожнини виявили зниження пневматизації кишечника в гіпогастральній ділянці та розширені петлі тонкої кишки з рівнем рідини в підпечінковій ділянці (рис. 6).



Рис. 8. Стеноз здухвинної кишки в ділянці компресії

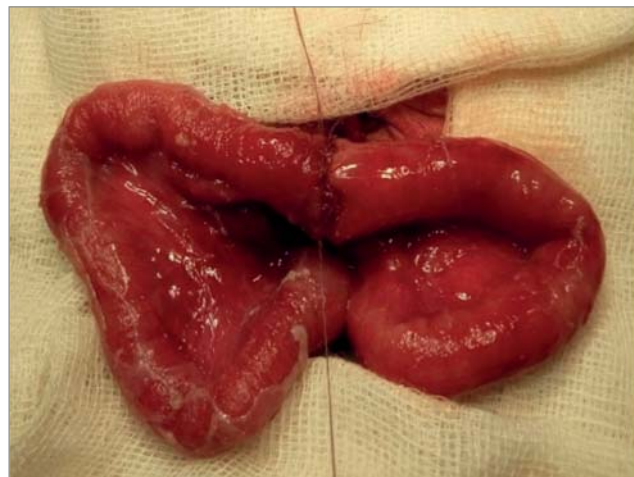


Рис. 9. Анастомоз здухвинної кишки

Часткову кишкову непрохідність підтвердили після проведення пасажу рентген-контрастної речовини по шлунково-кишковому тракту (рис. 7). Виявлено, що контраст вільно евакуується із шлунка та проходить у тонку кишку (через 10 хв.), заповнює голодну кишку та початкові відділи розширеної здухвинної кишки (через 30 хв.), депонується в ній і не проходить у товсту кишку (через 3 год.).

На 14-ту добу після першої операції провели повторне оперативне втручання з приводу кишкової непрохідності (проф. Слепов О.К.). Під час релапаротомії виявили стеноз здухвинної кишки в місці пересіченої раніше (на першій операції) аномальної судини (рис. 8).

Проксимальна відносно стенозу тонка кишка була розширена до 3,0 см, а дистальна — звужена до 1,0 см. Незважаючи на те, що в місці звуження тонка кишка була прохідною, у фізіологічному стані вона складалася по лінії бувшої судинної компресії, створюючи функціональну непрохідність кишечника. Провели резекцію 5,0 см привідної та 5,0 см відвідної здухвинної кишки та наклали однорядний ілео-ілеоанастомоз кінець до кінця (рис. 9).

Після перенесеної операції дитину екстувували на 2-гу добу, а з 3-ї доби розпочали поїти. З 4-ї доби відмітили появу активної перистальтики, проте стаз зі шлунка спостерігався ще протягом 8 діб. На 10-ту добу після операції виявили самостійні випорожнення. З 8-ї доби розпочали часткове ентеральне годування. Повне ентеральне годування ввели з 16-ї доби після операції. Загоєння післяопераційної рани первинне. На 39-ту добу від народження дитину в задовільному стані виписали додому. Ефект від проведених операцій добрий.

У 4 новонароджених дітей із залишками необлітерованої ОМА і ГШ, але без обструкції тонкої кишки провели тільки резекцію ОМА і корекцію ГШ.

У 5 дітей з помірною ВАД (n=4) або її відсутністю (n=1) провели одномоментну корекцію ГШ із пластикою ПЧС місцевими тканинами і формуванням мінімальної вентральної грижі для профілактики компартмент-синдрому. У 2 пацієнтів із вираженою ВАД виконали етапні операції: комбіновану пластику ПЧС із тутопласт-перикардом із наступною пластикою ПЧС місцевими тканинами (табл.).

Після хірургічного лікування 7 новонароджених із ГШ і залишками необлітерованої ОМА 6 дітей вижили, 1 дитина померла після двох етапних операцій і третьої релапаротомії, у зв'язку зі злуковою кишковою непрохідністю, на 58-ту добу після народження від сепсису і поліорганної недостатності.

## Дискусія

Кишкова непрохідність при ускладненому ГШ переважно спричинена атрезією чи стенозом кишечника [10, 17, 18]. Ускладнений ГШ порівняно з простим має вищі ризики тривалої неможливості ентерального харчування, розвитку резистентного сепсису та смертності [4, 10]. Після аналізу літератури ми не знайшли опублікованих випадків розвитку непрохідності тонкої кишки, спричиненої аберантною необлітерованою судиною жовткового мішка при ГШ.

Жовтковий мішок формується в періоді плаценталії на 15–16-ту добу ембріонального розвитку. Він містить запас необхідних для розвитку плоду поживних речовин, виконує

функції печінки та селезінки до початку функціонування власних органів плоду, а також бере участь в обмінних процесах та формуванні імунітету. Наприкінці першого триместру вагітності завершується формування плоду та відбувається перехід на плацентарний тип кровообігу. В цьому періоді жовтковий мішок перестає брати участь у розвитку ембріона та редукується, перетворюючись на пупковий міхурець (*vesicula umbilicalis*), який зв'язується із середньою кишкою плода через вузький пупково-кишковий проток. У мезодермі жовткового мішка та пупково-кишкового (омфаломезентеріального) протоку закладаються пупково-брижові судини — *vasa omphalomesenterica* (*vitellina*) (рис. 1a). Вони є рудиментарними і повністю зникають після завершення редукції пупково-кишкового протоку [15].

У літературі описані різноманітні мальформації омфаломезентеріального протоку в дітей. Серед них — повна нориця пупка, грибок пупка, умбілікальні грижі, дивертикул Меккеля, залишкові кісти та фіброзні тяжі, які поєднують пупок із дистальною частиною здухвинної кишки [15]. Вади омфаломезентеріального протоку можуть перебігати безсимптомно або мати асоційовані клінічні прояви при розвитку фекальних фістул пупка, інвагінації або пролапсу здухвинної кишки через пупкове кільце, непрохідності кишечника різного генезу, мелени та анемії, абдомінального больового синдрому, запалення тощо [15].

На відміну від широко описаних мальформацій омфаломезентеріального протоку, в літературі практично відсутні дані щодо вад, спричинених аберантними жовтковими артеріями в дітей. Ми знайшли лише один описаний випадок кишкової непрохідності в 11-річної дівчинки, спричинений аномальними судинами жовткового мішка [7]. Часткова непрохідність здухвинної кишки, викликана аберантними мезентеріальними судинами, більш широко описана в дорослих пацієнтів і може зустрічатися в будь-якому віці [9, 14, 16]. Незважаючи на вік, клінічна картина захворювання в усіх випадках подібна. Як у дитячому, так і в дорослому віці клінічні прояви починаються з виникнення синдрому хронічного абдомінального болю з або без епізодів здуття живота та порушення відходження газів. Біль супроводжується нудотою, інколи блюванням, зневодненням та швидкою втомлюваністю [9, 14, 16]. Комп'ютерна томографія та рентгенологічні методи обстеження часто є малоінформативними [9, 14, 16]. Діагноз переважно встано-

влюється під час оперативного лікування з приводу рецидивних епізодів часткової чи гострої кишкової непрохідності, підозри на хворобу Крона або діагностичної лапароскопії, при обстеженні з приводу синдрому хронічного абдомінального болю [9, 14, 16].

Під час оперативного лікування виявляють тяж, який містить у собі судини, починається з брижі дистального відділу здухвинної кишки (типового місця розташування дивертикула Меккеля), переходить на кишкову стінку, прямуючи до її протибрижового краю, де закінчується або інколи кріпиться до ПЧС у ділянці пупка [9, 14, 16]. У місці перетину кишки формується звуження та виникає функціональна обструкція при завороті або перегині кишки навколо аберантної судини під час проходження перистальтичної хвилі. Після спонтанної деторсії кишки або застосування клізм відновлюється нормальна прохідність кишки, чим і пояснюється рецидивний перебіг захворювання. Обструкція посилюється описаними властивостями необлітерованої судини, яка є щільною та мало піддається тяжінню і не росте пропорційно росту кишки, фіксуючи тим самим стінку здухвинної кишки та звужуючи її просвіт [7]. Після гістологічного дослідження ми не знайшли характерних для стенозу змін здухвинної кишки в місці звуження. Незважаючи на це, ізольоване видалення аберантної судини на первинній операції не привело до одужання, чого було досягнуто лише після проведення сегментарної резекції тонкої кишки та створення анастомозу здухвинної кишки, як і в опублікованому та знайденому нами клінічному випадку [7]. В усіх описаних випадках діагноз точно встановлено шляхом проведення лапароскопічної ревізії органів черевної порожнини [9, 14, 16].

В описаному нами випадку діагноз встановлено одразу при народженні дитини через наявність ГШ і можливість виявлення омфаломезентеріальної судини під час первинного оперативного втручання. Проте розуміння такої рідкісної етіології часткової непрохідності тонкої кишки може бути корисним за наявності синдрому хронічного абдомінального болю або ознак часткової кишкової непрохідності в дітей, які не мали абдомінальних оперативних втручань в анамнезі.

## Висновки

Необлітеровані ОМА є аномальними судинами жовткового мішка. За нашими даними,

вони зустрічаються в 11,1% новонароджених дітей з ГШ і можуть спричинити обструкцію здухвинної кишки компресійного генезу. Це обумовлює необхідність проведення ревізії евентрованого кишечника на предмет їх виявлення.

В усіх випадках, з або без обструкції, показана їх резекція. При вираженій інтестинальній обструкції може постати питання резекції кишки в ділянці її компресії необлітерованою судиною.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Слепов ОК, Грасюкова НІ, Вевельський ВЛ та ін. (2014). Результати «Хірургії перших хвилин» при лікуванні гастрошизису. Перинатологія і педіатрія. 4: 18–23.
2. Слепов ОК, Мигур МЮ, Пономаренко ОП та ін. (2018). Вплив стану евентрованих органів при неускладненому гастрошизисі на клінічний перебіг цієї вади. Современная педиатрия. 1: 97–102.
3. Benirschke K, Kaufmann P. (1990). Pathology of the Human Placenta: Second edition. New York: Springer Science & Business Media: 180–192.
4. Driver CP, Bruce J, Bianchi A et al. (2000). The contemporary outcome of gastroschisis. J. Pediatr. Surg. 35: 1719–1723.
5. D'Antonio F, Viragone C, Risso G et al. (2015). Prenatal risk factors and outcomes in gastroschisis: a meta-analysis. Pediatrics. 136: 159–169.
6. Ghionzoli M, James CP, David AL et al. (2012). Gastroschisis with intestinal atresia-predictive value of antenatal diagnosis and outcome of postnatal treatment. Pediatr. Surg. 47 (2): 322–328.
7. Hansraj N, Larabee Shannon M, Lumpkins Kimberly M et al. (2016). Anomalous mesenteric vessel — a rare etiology of intermittent partial small bowel obstruction. Journal of Surgical Case Reports. 12: 1–3.
8. Holland A, Walker K, Badawi N. (2004). Gastroschisis: an update. Pediatr. Sur. Int. 26: 871–878.
9. Jalil O, Radwan R, Rasheed A et al. (2012). Congenital band of the vitelline artery remnant as a cause of chronic lower abdominal pain in an adult: Case report. Int. J. Surg. Case Rep. 3 (6): 207–208.
10. Kronfli R, Bradnock TJ, Sabharwal A (2010). Intestinal atresia in association with gastroschisis: a 26-year review. Pediatr. Surg. Inter. 26: 891–894.
11. Lao OB, Larison C, Garrison MM et al. (2010). Outcomes in neonates with gastroschisis in US children's hospitals. Am. J. Perinatol. 27: 97–101.
12. Long AM, Court J, Morabito A et al. (2011). Antenatal diagnosis of bowel dilatation in gastroschisis is predictive of poor postnatal outcome. J. Pediatr. Surg. 46 (6): 1070–1075.
13. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE et al. (2007). Gastroschisis and associated defects: an international study. Am. J. Med. Genet. A. 1; 143A (7): 660–671.
14. Michopoulou AT, Germanos SS, Ninos AP et al. (2013). Vitelline artery remnant causing intestinal obstruction in an adult. Surgery. 54 (5): 1137–1138.
15. Moore TC (1996). Omphalomesenteric duct malformations. Semin. Pediatr. Surg. 5 (2): 116–123.
16. Prust FW, Aboutme J. (1969). Vitelline artery causing small bowel obstruction in an adult. Surgery. 65 (4): 716–720.
17. Robert S. Hollabaugh, E. Thomas Boles Jr. (1973). The management of gastroschisis. J. of Ped. Surg. 8 (2): 263–270.
18. Stoll C, Alembik Y, Dott B. (2008). Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. Am. J. Med. Genet. 146 (20): 1280–1285.

## Сведения об авторах:

**Слепов Алексей Константинович** — д.мед.н., засл. врач Украины, 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.

**Пonomarenko Алексей Петрович** — к.мед.н., отделение хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей, зав. отделения торако-абдоминальной хирургии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Мигур Михаил Юрьевич** — врач хирург детский, мл.н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития 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 25.05.2018 г.; принята в печать 13.09.2018 г.

УДК 616.36-002-036.12-053.2:615.356

## В.С. Березенко, О.М. Ткалик, М.Б. Дыба, В.В. Крат, Х.З. Михайлюк Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):76-81; doi 10.15574/PP.2018.75.76

**Мета** — вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від віку, статі, пори року, регіону проживання та активності гепатиту.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 28 дітей з хронічним вірусним гепатитом С за період 2015–2018 рр. Проведено комплекс лабораторних тестів відповідно до протоколу. Для виявлення забезпеченості вітаміном D визначено концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Оцінено особливості забезпеченості вітаміном D дітей залежно від статі, віку, пори року, регіону проживання та від активності гепатиту.

**Результати.** У більшості дітей — 60,7% (n=17) — виявлено зниження рівня вітаміну D, з яких недостатність — у 28,6% (n=8) обстежених, а дефіцит — у 32,1% (n=9). Оптимальний рівень вітаміну D відмічено у 39,3% (n=11) дітей. Середній рівень вітаміну D у дітей з хронічним вірусним гепатитом С становив 23,05 [15,44–38,05] нг/мл та знаходився в полі його недостатності. Встановлено, що оптимальний рівень вітаміну D вірогідно частіше спостерігався в дітей з неактивним гепатитом порівняно з групою дітей з показниками АЛТ>3N ( $\chi^2=3,97$ , p=0,04). Визначено значущий негативний кореляційний зв'язок між активністю гепатиту та вмістом вітаміну D у сироватці крові дітей з хронічним вірусним гепатитом С (R=0,4; p=0,03). Стать, вік, регіон проживання та пора року не впливали на рівень вітаміну D в обстежених дітей (p>0,05).

**Висновки.** У більшості (60,7%) дітей з хронічним вірусним гепатитом С встановлено знижену концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Показано, що забезпеченість вітаміном D дітей із цією недугою має зворотний кореляційний зв'язок із біохімічною активністю гепатиту (за показниками трансаминаз). Не виявлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від статі, віку, пори року та регіону проживання.

**Ключові слова:** діти, хронічний вірусний гепатит С, вітамін D, активність гепатиту.

### Features of vitamin D status in children with chronic hepatitis C

V.S. Berezenko, O.M. Tkalyk, M.B. Dyba, V.V. Krat, K.Z. Mykhayluk

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Objective:** to study features of vitamin D status of children with chronic hepatitis C depending upon age, gender, seasonality, place of residence and activity of hepatitis.

**Materials and methods.** In total 28 children with chronic hepatitis C were examined during the period of 2015-2018. A complex of laboratory tests in accordance with the protocol was conducted. To verify the vitamin D status, the 25(OH)D3 serum concentration was determined. The peculiarities of vitamin D status in children depending upon gender, age, seasonality, place of residence were studied, as well as the activity of hepatitis.

**Results.** In the majority of children that made up 60.7% (n=17) a vitamin D level decrease was detected, in 28.6% (n=8) of which insufficiency was diagnosed and deficiency - in 32.1% (n=9). The optimum vitamin D level was found in 39.3% (n=11) of children. The average vitamin D level in children with chronic hepatitis C constituted 23.05 [15.44-38.05] ng/mL and showed its insufficiency. It was found that the optimum vitamin D level was significantly more frequently observed in children with inactive hepatitis as compared to the group of children with ALT>3N ( $\chi^2=3.97$ , p=0.04). A significant negative correlation was found between the activity of hepatitis and vitamin D concentration in the blood serum of children with chronic hepatitis C (R=0.4; p=0.03). No influence of gender, age, place of residence and seasonality on the vitamin D status in the examined children with chronic hepatitis C (p>0.05) revealed.

**Conclusions.** In the majority (60.7%) of children with chronic hepatitis C, a reduced 25(OH)D in serum was revealed. It is shown that vitamin D status in children with this disease had an inverse correlation with the biochemical activity of hepatitis (according to transaminases level). There was no statistically significant difference between the vitamin D status of children with chronic hepatitis C, depending upon gender, age, seasonality and place of residence.

**Key words:** children, chronic hepatitis C, vitamin D, hepatitis activity.

### Особенности обеспечения витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом С

В.С. Березенко, Е.Н. Ткалик, М.Б. Дыба, В.В. Крат, К.З. Михайлюк

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

**Цель** — изучить особенности обеспечения витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от возраста, пола, времени года, региона проживания и активности гепатита.

**Пациенты и методы.** Обследованы 28 детей с хроническим вирусным гепатитом С за период 2015–2018 гг. Проведен комплекс лабораторных тестов в соответствии с протоколом. Для выявления обеспечения витамином D определена концентрация 25(OH)D в сыворотке крови детей. Исследованы особенности обеспечения витамином D детей с вирусным гепатитом С в зависимости от пола, возраста, времени года, региона проживания и от активности гепатита.

**Результаты.** У большинства детей — 60,7% (n=17) — выявлено снижение уровня витамина D, среди которых недостаточность — у 28,6% (n=8) обследованных, а дефицит — у 32,1% (n=9). Оптимальный уровень витамина D отмечен у 39,3% (n=11) детей. Средняя концентрация витамина D у детей с хроническим вирусным гепатитом С составила 23,05 [15,44–38,05] нг/мл и находилась в поле его недостаточности. Установлено, что оптимальный показатель витамина D достоверно чаще имел место у детей с неактивным гепатитом в сравнении с группой детей с показателями АЛТ>3N ( $\chi^2=3,97$ , p=0,04). Установлена значимая обратная корреляционная связь между активностью гепатита и показателем витамина D в сыворотке крови детей с хроническим вирусным гепатитом С (R=0,4; p=0,03). Пол, возраст, регион проживания и время года не влияли на концентрацию витамина D в обследованной группе детей с хроническим вирусным гепатитом С (p>0,05).

**Выводы.** У большинства (60,7%) детей с хроническим вирусным гепатитом С выявлено снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Обеспеченность витамином D у детей с хроническим вирусным гепатитом С имеет обратную корреляционную связь с биохимической активностью гепатита (по показателям трансаминаз). Не установлена статистически значимая разница между показателями обеспечения витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от пола, возраста, времени года и региона проживания.

**Ключевые слова:** дети, хронический вирусный гепатит С, витамин D, активность гепатита.

Вивчення вітаміну D та його метаболізму триває понад століття. Останнім часом інтерес до вітаміну D обумовлений саме його некальціємічними ефектами, що реалізуються через рецептори вітаміну D (VDR), які є в більшості тканин та клітин організму людини [1, 2]. Встановлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком онкологічної патології, цукрового діабету, ожиріння, захворювань серцево-судинної патології та автоімунних захворювань [2, 3, 18]. Дефіцит вітаміну D поширений у пацієнтів із хронічною патологією печінки незалежно від етіології [9, 12, 19]. Вітамін D відіграє роль у розвитку фіброзу та запальних реакцій печінки. У багатьох експериментальних дослідженнях показано, що вітамін D може зменшувати синтез колагену та профібротичні фактори, а також має імуномодулюючий вплив на Т-лімфоцити [12, 13]. У нещодавніх дослідженнях виявлено антифібротичні ефекти вітаміну D на первинний трансформуючий фактор росту людини b та стимуляцію зірчастих клітин печінки [15].

За результатами фундаментальних і клінічних досліджень, хронічне запалення та порушення вродженого імунітету на фоні дефіциту вітаміну D значно знижує резистентність організму до бактеріальних і вірусних агентів [4]. У багатьох дослідженнях встановлено, що вітамін D-індуковані механізми, пов'язані з протимікробною та противірусною активністю, включають у себе модуляцію вродженої імунної відповіді (інтерферони), підвищення синтезу рівня кателецидину (LL-37) [5, 6] та вплив на експресію microRNA [7].

У дослідженні Matsumura T. et al. (2012 р.) встановлено, що 25(OH)D пригнічує продукцію вірусу гепатиту С. У культурі клітин, інфікованій вірусом гепатиту С, виявлено дозозалежний вплив 25(OH)D на синтез антигену вірусу гепатиту С. Так, інгібуючий вплив 25(OH)D реалізувався на стадії збірки вірусного комплексу. В іншому дослідженні продемонстровано інгібуючий вплив 25(OH)D на реплікацію вірусу гепатиту С [16]. За іншими даними, дефіцит вітаміну D асоційований із хронізацією вірусного гепатиту С (ХВГ С) та погіршеною відповіддю на противірусну терапію (ПВТ) [8, 10, 11]. Під час метааналізу 11 клінічних досліджень показано, що у 71% пацієнтів із ХВГ С рівень вітаміну D у сироватці крові був достовірно нижчим порівняно з групою контролю, а також встановлено, що вищі темпи спонтанного кліренсу спостерігалися у хворих

із ХВГ С із рівнем вітаміну D понад 30 нг/мл (OR=1,57, 95% ДІ: 1,12–2,2) та у хворих, які отримували суплементацию вітаміном D (OR=4,59; 95% ДІ: 1,67–12,63), і не залежали від генотипу вірусу [20].

В іншому дослідженні встановлено, що низька концентрація вітаміну D у сироватці крові хворих на ХВГ С асоційована з виразним фіброзом та погіршеною відповіддю на стандартну ПВТ інтерфероном і рибавірином. Так, у 167 пацієнтів із ХВГ С після ПВТ низькі концентрації вітаміну D корелювали з підвищеним ризиком некрозу гепатоцитів (p=0,04) та виразним фіброзом (F3, F4 по METAVIR) [17].

За даними метааналізу 7 рандомізованих контрольованих досліджень (n=548), ПВТ ХВГ С була ефективнішою на фоні суплементации вітаміном D. Додавання вітаміну D до стандартної ПВТ (пегільований інтерферон та рибавірин) протягом 24 тижнів сприяло підвищенню її ефективності на 30% (OR 1,30, 95% ДІ 1,04–1,62) порівняно з терапією без включення вітаміну D [14].

Проведені дослідження стосуються переважно дорослих пацієнтів із ХВГ С. У дітей питання щодо впливу забезпеченості вітаміном D на перебіг ХВГ С недостатньо вивчене. Дослідження та публікації поодинокі, що й визначило напрям нашого дослідження.

**Мета** дослідження – вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від віку, статі, пори року, регіону проживання та активності гепатиту.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». У період 2015–2018 рр. обстежено 28 дітей з ХВГ С віком 3–18 років. Критерієм включення у дослідження була наявність ХВГ С у дітей, які не отримували препаратів кальцію та вітаміну D протягом попередніх 6 місяців.

В обстеженій групі дітей проведено загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, імунологічне дослідження). З метою встановлення діагнозу досліджено маркери вірусного гепатиту С: анти-HCV IgM, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV із визначенням генотипу.

Для виключення хронічного вірусного гепатиту В визначено маркери інфікування вірусом гепатиту В (імуноаналіз – HBsAg, анти-HBeAg,

анти-НВсIgG та ПЛР DNA HBV). З метою виключення вірусного гепатиту А досліджено наявність анти-HAV IgG та IgM. Інші захворювання печінки виключено за допомогою визначення рівня альфа-1-антитрипсину, церулоплазміну в сироватці крові, добової екскреції міді з сечею та маркерів автоімунного гепатиту — ANA, anti-SMA, anti-LKM-1. Інструментальні методи дослідження включали проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини на ультразвуковому апараті MyLab (EsaoteS.p.A, Іспанія). Крім того, активність гепатиту оцінено за референтними значеннями локальної лабораторії. Підвищеними вважалися рівні аланінамінотрансферази (АЛТ)  $\geq 40$  ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ)  $\geq 41$  ОД/л. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька — до 5 норм, помірна — до 10 норм, висока — понад 10 норм.

Критерієм забезпеченості вітаміном D слугувало визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові за класифікацією, прийнятою Міжнародним інститутом медицини (Institute of Medicine) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Commite) (2011 р.). Відповідно до зазначеної класифікації, дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих розглядають як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові ( $\leq 20$  нг/мл, або 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D визначають при рівні 25(OH)D у сироватці крові від 21 до 29 нг/мл (тобто від 50,1 до 74,9 нмоль/л); достатній рівень вітаміну D при показнику 25(OH)D у сироватці крові  $\geq 30$  нг/мл (або 75 нмоль/л). Для визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові використано електрохемілюмінесцентний метод на апараті Elecsys 2010 (RochDiagnostics, Німеччина) тест-системами Cobas e 411. Сироваткові рівні загального 25(OH)D, які можна визначити за цим методом, знаходяться в межах 7,5–175 нмоль/л, коефіцієнт варіації — у межах 3,0%. Для уточнення залежності рівня вітаміну D від інсоляції календарний рік умовно розподілено на місяці з низькою інсоляцією (листопад — березень) та місяці з високою інсоляцією (квітень — жовтень) із поправкою на те, що діти, госпіталізовані до відділення у березні, мали дефіцит інсоляції після зимових місяців, а діти, госпіталізовані в жовтні, отримували інсоляцію в літні місяці.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол досліджен-

ня ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Отримані дані статистично опрацьовані з використанням пакету програм Statistica 6.1. Обчислено медіану (Me) та інтерквартильні інтервали (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховано за допомогою критерію Фішера (двосторонній). Для оцінки напрямку, сили та значущості кореляційного зв'язку використано кореляційний аналіз Спірмена. Відмінності вважалися статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

В обстеженій групі дітей з ХВГ С середній вік становив 9 [7–12] років. За гендерним розподілом переважали хлопчики — 64,3% (n=18), а дівчаток було 35,7% (n=10) ( $\chi^2=4,57$ ;  $p=0,03$ ). Більшість мали 1-й генотип вірусу — 67,9% (n=19), а 3-й генотип діагностовано у 32,1% (n=9) ( $\chi^2=7,14$ ,  $p=0,007$ ).

Середнє значення вітаміну D у сироватці крові дітей з ХВГ С становило 23,025 [15,44–38,03] нг/мл, що свідчило про недостатність вітаміну D.

Знижена концентрація вітаміну D виявлялася в 60,7% (n=17) обстежених, оптимальний рівень — у 39,4% (n=11), ( $p > 0,05$ ). У групі дітей зі зниженими показниками вітаміну D дефіцит та недостатність реєструвалися майже з однаковою частотою — 32,1% (n=9) та 28,6% (n=8) відповідно ( $p > 0,05$ ). Схематично отримані дані наведено на рис. 1.

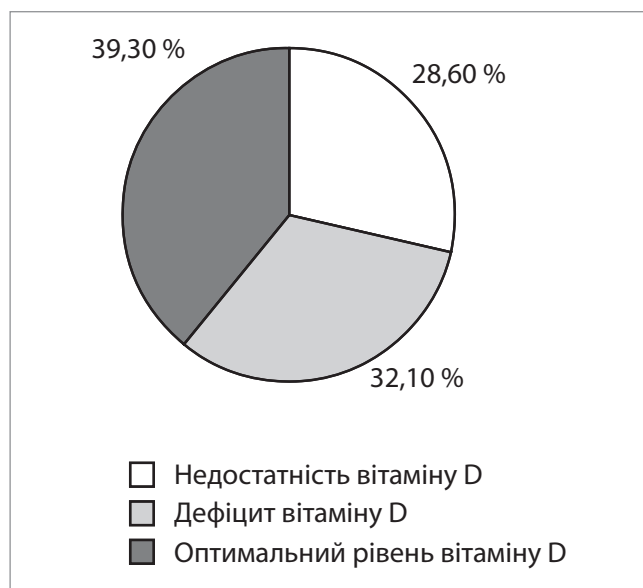


Рис. 1. Забезпеченість вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С



Таблиця 1

**Забезпеченість вітаміном D (нг/мл) дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від регіону проживання, абс. (%), Me [UQ-LQ], нг/мл**

| Рівень забезпеченості вітаміном D | Регіон проживання |               |                    |                   |                   |
|-----------------------------------|-------------------|---------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|                                   | західний (n=6)    | східний (n=1) | північний (n=8)    | південний (n=7)   | центральний (n=6) |
| Середній                          | 25,04 [21–31,58]  | 17            | 26,22 [13,76–41,6] | 22,05 [12,9–42,3] | 22,47 [8–32,9]    |
| Дефіцит                           | 1 (16,7)          | 1 (100)       | 4 (50)             | 2 (28,6)          | 2 (33,3)          |
| Недостатність                     | 3 (50)            | —             | —                  | 3 (42,8)          | 2 (33,3)          |
| Оптимальний рівень                | 2 (33,3)          | —             | 4 (50)             | 2 (28,6)          | 2 (33,3)          |

Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від віку дітей з ХВГ С показав, що найвищий рівень вітаміну D у сироватці крові реєструвався в дітей молодшого віку (3–5 років), медіана становила 31,58 [17,98–43,98] нг/мл, найнижчий – у дітей старшого віку (11–18 років) – 18,97 [12,93–42,35] нг/мл, а в дітей середнього віку (6–10 років) – 22,05 [20,67–28,26] нг/мл. Не виявлено вірогідної різниці щодо рівня 25(ОН)D у сироватці крові між хлопчиками та дівчатками в загальній групі обстежених та між віковими категоріями ( $p>0,05$ ). Це може бути пов'язано з невеликою кількістю дітей у кожній віковій підгрупі на даному етапі дослідження.

Аналіз забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від регіону проживання виявив, що на всій території України в досліджуваних групах дітей спостерігався дефіцит вітаміну D. Частка дефіциту 25(ОН)D у сироватці крові дітей з ХВГ С західного регіону становила 16,7%, центрального – 33,3%, північного – 50%, південного – 28,6%. Зі східної частини України обстежено лише 1 пацієнта, в якого виявлено дефіцит вітаміну D, що становило 100% (табл. 1). За результатами проведеного аналізу не виявлено статистично значущої різниці в забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від регіону проживання.

Оцінка впливу сезонного чинника на концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові дітей з ХВГ С показала, що середній рівень вітаміну D протягом року мав коливання. Так, у місяці з найменшою інсоляцією більшість дітей мали дефіцит та недостатність вітаміну D, медіана показника становила 21 [12,93–32,91] нг/мл,

а влітку – 31,58 [17,98–42,35] нг/мл (табл. 4). Найнижчий рівень концентрації 25(ОН)D у сироватці крові спостерігався у зимовий період (у місяці з найменшою інсоляцією). Оптимальний рівень вітаміну D узимку відмічався у 26,3%, улітку – у 55,5% ( $\chi^2=2,27$ ,  $p>0,05$ ), дітей (табл. 2). Частка дефіциту вітаміну D узимку та влітку в дітей з ХВГ С була майже однаковою та становила 36,8% та 33,3% відповідно ( $\chi^2=0,03$ ,  $p>0,05$ ). Недостатність вітаміну D узимку відмічалася у 36,8%, улітку – у 11,2% обстежених ( $p>0,05$ ). Не встановлено статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D хворих на ХГС залежно від пори року.

Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від активності гепатиту за даними печінкових проб (табл. 3) засвідчив, що середня концентрація вітаміну D у дітей з ХВГ С була найвищою в дітей з неактивним гепатитом і становила 31,58 [24–35,85] нг/мл. У дітей з ХВГ С з активним гепатитом середні показники вітаміну D були нижчими та медіана складала в дітей з мінімальною активністю гепатиту 21,93 [20,67–42,35] нг/мл, помірною – 17 [7,5–29,5] нг/мл, а найнижчу концентрацію 25(ОН)D зареєстровано при підвищених показниках АЛТ до 5 N. Результати дослідження наведено в таблиці 3.

Дефіцит вітаміну D частіше діагностувався в дітей з гепатитом із мінімальною та низькою активністю, але без вірогідності у зв'язку з малою чисельністю у групах дослідження ( $p>0,05$ ). Встановлено, що оптимальний рівень вітаміну D вірогідно частіше відмічався в дітей

Таблиця 2

**Забезпеченість вітаміном D (нг/мл) дітей з хронічним гепатитом С залежно від пори року**

| Рівень забезпеченості вітаміном D | Пора року                   |                               |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                                   | весняно-літний період (n=9) | осінньо-зимовий період (n=19) |
| Середній                          | 31,58 [17,98–42,35]         | 21,0 [12,93–32,91]            |
| Оптимальний                       | 5 (55,5)                    | 5 (26,3)                      |
| Недостатність                     | 1 (11,2)                    | 7 (36,8)                      |
| Дефіцит                           | 3 (33,3)                    | 7 (36,8)                      |

Таблиця 3

**Забезпеченість вітаміном D (нг/мл) дітей з хронічним вірусним гепатитом C залежно від біохімічної активності, абс. (%), Me [UQ-LQ]**

| Рівень забезпеченості вітаміном D | Біохімічна активність    |                     |                     |               |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------|
|                                   | неактивний гепатит (n=5) | мінімальна (n=14)   | низька (n=5)        | помірна (n=4) |
| Середній                          | 31,58 [24–35,85]         | 21,93 [20,67–42,35] | 12,93 [10,23–12,93] | 17 [7,5–29,5] |
| Оптимальний                       | 3 (60,0)*                | 2 (14,3)            | 2 (75,0)            | 1 (25,0)      |
| Недостатність                     | 1 (20,0)                 | 2 (5,0)             | 2 (75,0)            | 1 (25,0)      |
| Дефіцит                           | 1 (20,0)                 | 2 (75,0)            | 2 (75,0)            | 2 (50,0)      |

Примітка: \* – відмінність вірогідна (p<0,05).

Таблиця 4

**Кореляційні (R) зв'язки між показниками активності гепатиту, показниками печінкових проб та концентрації вітаміну D у дітей з хронічним вірусним гепатитом C**

| Показник функціонального стану печінки | Концентрація вітаміну D, нг/мл |      |
|--|--------------------------------|------|
|  | Спірмена R                     | p    |
| АЛТ, Од/л                              | -0,4                           | 0,03 |
| АСТ, Од/л                              | -0,4                           | 0,03 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л          | -0,12                          | 0,5  |
| Лужна фосфатаза, Од                    | -0,10                          | 0,6  |
| Загальний білок, г/л                   | -0,18                          | 0,3  |
| γ-глобуліни, %                         | -0,15                          | 0,4  |

з неактивним гепатитом порівняно з групою дітей з показниками АЛТ>3N ( $\chi^2=3,97, p=0,04$ ).

За результатами кореляційного аналізу Спірмена (табл. 4) встановлено значущий негативний зв'язок між активністю гепатиту за показниками цитолізу та вмістом вітаміну D у сироватці крові дітей з ХВГ С. Отримані дані наведено в таблиці

4. За іншими показниками функціонального стану печінки не встановлено значущих кореляційних зв'язків із рівнем вітаміну D.

Таким чином, концентрація вітаміну D знижується у сироватці крові хворих на ХВГ С з активним перебігом гепатиту.

**Висновки**

У більшості (60,7%) дітей з ХВГ С встановлено знижену концентрацію 25(OH)D у сироватці крові.

Забезпеченість вітаміном D у дітей хворих на ХВГ С має зворотний кореляційний зв'язок із біохімічною активністю гепатиту (за показниками трансаміназ).

Не встановлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з ХВГ С залежно від статі, віку, пори року та регіону проживання.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Березенко ВС, Михайлюк ХЗ, Шадрін ВО, Крат ВВ. (2018). Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом. Перинатологія і педіатрія. 1 (73): 92–97.
2. Громова ОА, Торшин ІЮ. (2017). Вітамін D — смена парадигми. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
3. Поворознюк ВВ, Плудовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: ВД «Заславський О.Ю.»: 256.
4. Adams JS, Hewison M. (2008, Feb.). Un expected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 4 (2): 80–90.
5. Beard JA, Bearden A, Striker R. (2011). Vitamin D and the anti-viral state. J. Clin. Virol. 50; 3: 194–200.
6. D'Aldebert E, Biyeyeme Bi M ve MJ, Mergey M, Wendum D, Firrincieli D, Coilly A, Fouassier L, Corpechot C, Poupon R, Housset C, Chignard N. (2009, Apr.). Bile salts control the antimicrobial peptide ca the lecithin throughout clear receptors in the human biliary epithelium. Gastroenterology. 136 (4): 1435–1443.
7. Duan X, Guan Y, Li Y et al. (2015). Vitamin D potentiates the inhibitory effect of microRNA-130a in hepatitis C virus replication independent of type I interferon signaling pathway. Mediators Inflamm. 2015. ID 508989.
8. Eltayeb AA, Abdou MAA, Abdel AM. (2015). Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children. World J. Gastroenterol. 21 (4): 1284–1291.
9. Gascon-Barre M, Demers C, Mirshahi A, Neron S, Zalzal S, Nanci A. (2003, May). The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in non parenchymal and biliary epithelial cells. Hepatology. 37 (5): 1034–1042.
10. Garcia-Alvarez M, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA et al. (2014). Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. Hepatology. 60; 5: 1541–1550.
11. Huang JF, Ko YM, Huang CF et al. (2017). 25-Hydroxyvitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy. Hepatol. Res. 47; 13: 1383–1389.
12. Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, Fabrega E. (2014, Dec.). Vitamin D deficiency in chronic liver disease. World J Hepatol. 27; 6 (12): 901–915.
13. Kamen DL, Tangpricha V. (2010). Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. J. Mol. Med. 88: 441–450.
14. Kim HB, Myung SK, Lee YJ, Park BJ. (2017). Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. J. Hum. Nutr. Diet.
15. Kitson MT, Roberts SK. (2012). D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. Journal of Hepatology. 57: 897–909.

16. Matsumura T, Kato T, Sugiyama N et al. (2012). 25-Hydroxy vitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. *Hepatology*. 56; 4: 1231—1239.
17. Petta S, Camma C, Scazzone C. (2010). Low vitamin D serum levels related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010. 51; 4: 1158—1167.
18. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. (2011, Nov.). Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 75 (5): 575—584.
19. Rahman AH, Branch AD. (2013). Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 58: 184—189.
20. Villar LM, Del Campo JA. (2013). Raunchily Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World. J. Gastroenterol.* 19; 35: 5917—5924.

#### Сведения об авторах:

**Березенко Валентина Сергеевна** — д. мед. н., проф., руководитель отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», зав. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

**Ткалик Елена Николаевна** — к.мед.н., н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

**Дыба Марина Борисовна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

**Михайлюк Христина Зеновьевна** — врач ординатор отделения детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины», ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

**Крат Виктория Васильевна** — мл.н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 15.06.2018 г.; принята в печать 29.08.2018 г.



#### Main topics:

- Primary infection during pregnancy — prevention and treatment
- Diagnosis of fetal disease during pregnancy
- Pro and cons for prenatal screening of CMV infection
- New treatment options for children with symptomatic congenital CMV
- Hearing loss in congenital CMV
- Universal newborn screening, do we have the full evidence?

Abstract submission deadline: December 31, 2018

**More information:** <https://www.mcascientificevents.eu/cmV>

УДК 616-05-616.24,612.3:616-053.2

В.М. Дудник, В.В. Демянишина

## Оцінка вмісту холекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):82-87; doi 10.15574/PP.2018.75.82

**Мета** — оцінити вміст холекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз.**Пацієнти та методи.** Обстежено 74 дитини, хворі на муковісцидоз, віком до 17 років. Оцінено стать, вік дітей, фізичний розвиток, екзокринну функцію підшлункової залози, функціональний стан легень. Визначено рівень холекальциферолу в сироватці крові усіх хворих. Для порівняння обстежено групу здорових дітей.**Результати.** Середнє значення холекальциферолу становило  $28,9 \pm 0,86$  нг/мл. Серед обстежених дітей 36,5% мали оптимальний рівень холекальциферолу, 58,1% пацієнтів — знижений, а у 5,4% хворих визначалася недостатність. У період ремісії середній рівень холекальциферолу складав  $26,16 \pm 1,21$  нг/мл, що достовірно нижче ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з показниками пацієнтів у періоді загострення —  $29,85 \pm 1,04$  нг/мл. У дітей з панкреатичною недостатністю відмічався знижений вміст холекальциферолу —  $28,77 \pm 0,85$  нг/мл. У пацієнтів, які мали рівень ФЕ-1 нижче 100 нг/мг, холекальциферол становив  $24,67 \pm 1,33$  нг/мл, а при рівні ФЕ-1 від 100 до 200 нг/мг холекальциферол сягав  $37,57 \pm 5,57$  нг/мл. У дітей з оптимальним вмістом холекальциферолу показники функції зовнішнього дихання були вищими, а ознаки обструктивно-рестриктивних порушень — менш вираженими.**Висновки.** Серед обстежених дітей 63,5% мали знижений та недостатній рівні холекальциферолу. Недостатній рівень спостерігався найчастіше серед дітей молодшого шкільного віку. У періоді ремісії середній рівень був нижчим у 1,14 раза порівняно з показниками під час загострення захворювання. У пацієнтів із низьким рівнем ФЕ-1 вміст холекальциферолу був у 1,5 раза нижчим. Показники спірометрії в дітей зі зниженим рівнем холекальциферолу були в середньому в 1,3 раза нижчими порівняно з дітьми, які мали оптимальний вміст цього вітаміну.**Ключові слова:** муковісцидоз, холекальциферол, діти.

### Evaluation of serum cholecalciferol in children with cystic fibrosis

V.M. Dudnyk, V.V. Demianyshyna

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Objective:** to estimate serum cholecalciferol in children with cystic fibrosis.**Materials and methods.** In total 74 children aged up to 17 years were examined. Gender, age, physical development, exocrine pancreatic function, and functional state of the lungs were evaluated. The serum level of cholecalciferol was determined in all patients. For comparison, a group of healthy children was examined.**Results.** The mean value of cholecalciferol was  $28.9 \pm 0.86$  ng/mL. Among the children examined, 36.5% had an optimum level of cholecalciferol, in 58.1% of patients decreased level were detected, and in 5.4% of patients its insufficiency was determined. In remission, the mean cholecalciferol level made up  $26.16 \pm 1.21$  ng/mL, which was significantly lower ( $p \leq 0.05$ ) as compared to the patients in the exacerbation phase —  $29.85 \pm 1.04$  ng/mL. In children with pancreatic deficiency, a decreased cholecalciferol level was observed —  $28.77 \pm 0.85$  ng/mL. In patients with faecal elastase-1 level (FE-1) less than 100 ng/mg, cholecalciferol was  $24.67 \pm 1.33$  ng/mL, and in case of FE-1 level from 100 to 200 ng/mg, cholecalciferol level was  $37.57 \pm 5.57$  ng/mL. In children with optimum cholecalciferol level, the parameters of the external respiratory function were higher, and the signs of obstructive-restrictive disorders were less severe.**Conclusions.** Among the examined children, 63.5% had a reduced and insufficient cholecalciferol level. Insufficient level was observed most often among primary school-aged children. In remission, the mean level was 1.14 times lower compared with those indices at the exacerbation phase. In patients with low FE-1 level, cholecalciferol was 1.5 times lower as well. Spirometry indicators in children with low levels of cholecalciferol were, on average, 1.3 times lower than in children who had an optimum vitamin level.**Key words:** cystic fibrosis, cholecalciferol, children.

### Оценка содержания холекальциферола в сыворотке крови детей, больных муковисцидозом

В.М. Дудник, В.В. Демянишина

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

**Цель** — оценить содержание холекальциферола в сыворотке крови детей, больных муковисцидозом.**Пациенты и методы.** Обследованы 74 ребенка, больные муковисцидозом, в возрасте до 17 лет. Проведена оценка пола, возраста, физического развития, экзокринной функции поджелудочной железы, функционального состояния легких. Определен уровень холекальциферола в сыворотке крови всех больных. Для сравнения обследована группа здоровых детей.**Результаты.** Среднее значение холекальциферола составило  $28,9 \pm 0,86$  нг/мл. Среди обследованных детей 36,5% имели оптимальный уровень, 58,5% — сниженный, а у 5,4% больных определялась недостаточность. В периоде ремиссии средний уровень холекальциферола составил  $26,16 \pm 1,21$  нг/мл, что достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с показателями больных во время острого периода —  $29,85 \pm 1,04$  нг/мл. У детей с панкреатической недостаточностью отмечался сниженный уровень —  $28,77 \pm 0,85$  нг/мл. У пациентов, которые имели уровень ФЕ-1 ниже 100 нг/мг, холекальциферол составил  $24,67 \pm 1,33$  нг/мл, а при уровне ФЕ-1 от 100 до 200 нг/мг холекальциферол составил  $37,57 \pm 5,57$  нг/мл. У детей с оптимальным содержанием холекальциферола показатели функции внешнего дыхания были выше, а признаки обструктивно-рестриктивных нарушений менее выражены.**Выводы.** Среди обследованных детей 63,5% имели сниженный и недостаточный уровни холекальциферола. Недостаточный уровень наблюдался чаще среди детей младшего школьного возраста. В периоде ремиссии средний уровень был ниже в 1,14 раза по сравнению с пациентами в периоде обострения заболевания. У пациентов с низким уровнем ФЕ-1 содержание холекальциферола было в 1,5 раза ниже. Показатели спирометрии у детей со сниженным уровнем холекальциферола были в среднем в 1,3 раза ниже показателей детей с оптимальным уровнем этого витамина.**Ключевые слова:** муковисцидоз, холекальциферол, дети.

## Вступ

**М**уковісцидоз (МВ) — це спадкове генетичне мультисистемне захворювання, що уражує переважно респіраторний тракт і травну систему. Прогресуюча дихальна дисфункція та екзокринна недостатність підшлункової залози є вирішальними для перебігу та прогнозу захворювання [3]. Багато факторів визначають функцію респіраторного тракту при МВ. Це — генетичний дефект, бактеріальна колонізація дихальних шляхів, індивідуальна сприйнятливність лікування, нутритивний статус пацієнта, соціальні умови [1]. Панкреатична недостатність і, як наслідок, порушення всмоктування жирів у хворих на МВ призводить до погіршення всмоктування жиророзчинних вітамінів, таких як D, E, K, A.

Серед хворих на МВ дефіцит вітаміну D є поширеним явищем [6, 11]. За результатами останніх досліджень, у 90% хворих серед усієї популяції хворих на МВ відмічається дефіцит вітаміну D (нижче 30 нг/мл) [3, 4, 6]. Причина такого дефіциту є багатфакторною. Недостатність функції підшлункової залози — найпоширеніша причина дефіциту вітаміну D, крім того, до причин також належать зменшена експозиція на сонці, зменшення підшкірної жирової клітковини (як депо вітаміну D) та вітамін D-зв'язуючого протеїну, зниження гідроксилювання вітаміну D у печінці [13]. Як і в загальній популяції, для оцінки статусу вітаміну D використовується визначення сироваткового 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D). The Cystic Fibrosis Foundation рекомендує щорічно наприкінці зими визначати концентрацію 25(OH)D, яка має бути не нижче 30 нг/мл [7, 11, 13].

У понад 20 світових дослідженнях у пацієнтів із МВ виявлено знижений рівень вітаміну D. У дослідженнях, проведених у центрах МВ, показано, що понад 90% пацієнтів мають рівень 25(OH)D нижче 75 нмоль/л (30 нг/мл). Протягом останніх 10 років, за даними великих центрів МВ, встановлено загальну тенденцію до підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові, що можна пояснити поліпшенням лікування захворювання та підвищенням уваги до вітамінного статусу пацієнтів.

Незважаючи на постійну підтримку рівня вітаміну D препаратами, сьогодні часто відмічається його дефіцит. Через екзокринну панкреатичну недостатність у 85–90% хворих на МВ порушується всмоктування жиророзчинних вітамінів, у тому числі вітаміну D. Пацієнти з МВ мають порушену абсорбцію

вітаміну D рослинного (D<sub>2</sub>) і тваринного (D<sub>3</sub>) походження. У дослідженнях Larket al. показано зниження абсорбції дози вітаміну D<sub>2</sub> у пацієнтів із МВ, незважаючи на підтримку панкреатичними ферментами, рівні сироваткового вітаміну D<sub>2</sub> та 25(OH)D однаково були зниженими [6].

Окрім порушень всмоктування вітаміну D, у пацієнтів відмічаються зміни у процесі гідроксилювання вітаміну в печінці, що погіршує метаболізм синтезованого в організмі та абсорбованого в шлунково-кишковому тракті вітаміну D. Метаболізм вітаміну D у хворих на МВ недостатньо вивчений, але непрямі дослідження вказують на прискорене виведення його з організму до етапу гідроксилювання 25-гідроксилазою в печінці.

Зменшення накопичення синтезованого та абсорбованого вітаміну D може відбуватися через зниження рівня вітамін D-зв'язуючого білка (DBP) у хворих на МВ. Більшість 25(OH)D та 1,25-дигідроксिवітаміну D зв'язана з DBP, а 10–15% — зв'язані альбуміном. Менше 1% вітаміну D циркулює у вільному стані [4]. Клінічні дослідження показали, що пацієнти з МВ мають нижчий рівень глобуліну та DBP, а також знижений рівень 25(OH)D порівняно зі здоровими людьми, що, можливо, пов'язано з порушенням нутритивного статусу хворих [8]. Окрім того, DBP переносить вітамін D із кишечника в жирову тканину, яка виступає як депо вітаміну. Однак функція DBP ще не повністю вивчена. Висока концентрація вільного DBP у сироватці крові здорових людей може функціонувати як резервуар для 25(OH)D.

У пацієнтів із МВ також знижений синтез ендогенного вітаміну D в організмі. У нормальній популяції 90–95% необхідного вітаміну D надходить унаслідок сонячного опромінення шкіри. Здорові люди отримують необхідну кількість вітаміну D унаслідок експозиції відкритої шкіри рук, обличчя або ніг на сонці 2–3 рази на тиждень у весінній та літній періоди, 20–25% від мінімальної еритемної дози. Багато пацієнтів із МВ уникають сонячного світла через фоточутливість унаслідок застосування деяких антибіотиків. Здорові люди накопичують вітамін D протягом літнього періоду та використовують протягом усієї зими, але в пацієнтів із МВ через недостатньо розвинену жирову тканину депонування вітаміну D дуже обмежене [7].

Вітамін D відіграє важливу роль у підтримці кісткової мінералізації. Субоптимальний

рівень сироваткового 25(OH)D може призводити до розвитку вторинного гіперпаратиреїдизму та зменшення кісткової мінералізації, а отже, до підвищення ризику остеопенії, остеопорозу і переломів [9]. У дослідженнях показано, що тяжкий дефіцит вітаміну D (25(OH)D нижче 10 нг/мл) у дорослих хворих на МВ супроводжується зниженою мінералізацією кісток стегна та хребта порівняно з пацієнтами, хворими на МВ, із вищими показниками вітаміну D. За даними реєстру пацієнтів CF Foundation, у 2013 р. у 21% молодих людей з МВ діагностовано остеопенію [6].

Вітамін D відіграє значну роль у збереженні функції легень при МВ. За даними Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), виявлено позитивну кореляцію між рівнем сироваткового 25(OH)D та легеневою функцією, яку оцінено показниками спірометрії (FEV1 та FVC). У дослідженнях показано, що вищі показники рівня вітаміну D асоціювалися з кращими показниками функції легень та нижчим рівнем легеневих ускладнень у хворих на бронхіальну астму та хронічні обструктивні захворювання легень [1].

William et al. у дослідженнях виявлено значну кореляцію між рівнем сироваткового 25(OH)D та легеневою функцією хворих на МВ. Так, кореляція була сильнішою для показників FEV1 і FVC, для пацієнтів які мали мутацію  $\Delta F508$  у гомозиготному стані та для осіб чоловічої статі [11].

Пацієнти з МВ мають підвищений ризик виникнення хронічної легеневої інфекції, яка часто потребує лікування в умовах лікарні внутрішньовенними антибіотиками. Вітамін D підвищує функцію вродженого імунітету шляхом стимуляції синтезу антимікробних пептидів, таких як людський кателіцидин (hCAP18, або LL-37) [5]. Мікроорганізми, що потрапляють у дихальні шляхи, зв'язуються з toll-like рецепторами, які знаходяться на альвеолярних макрофагах, та підвищують регуляцію  $1\alpha$ -гідроксилази, а це призводить до збільшення продукції вітаміну D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) та рецептора вітаміну D (VDR). Локальна продукція  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  може індукувати синтез кателіцидину макрофагами та моноцитами, який елімінує патогенних збудників, таких як *Pseudomonas aeruginosa* та *Bordetella bronchiseptica* [2]. Вітамін D також приводить до зниження рівня прозапальних цитокінів та до зменшення процесу в бронхолегеневій системі хворих на МВ. Рівень запальних маркерів, таких

як фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (IL-6), можна значно знизити за допомогою застосування високих доз вітаміну D [10].

У хворих на МВ існує виражений дефіцит вітаміну D, що має багатофакторне походження — недостатнє надходження його з їжею, недостатнє депонування, зниження ендогенного синтезу вітаміну під дією сонячного опромінення. З огляду на те, що вітамін D та його метаболіти беруть активну участь в ініціації захисних механізмів респіраторного тракту, контроль та підтримка його рівня в достатніх межах є надзвичайно важливим завданням для лікарів на сьогодні.

**Мета** дослідження — оцінити вміст холекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на МВ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 74 дитини, хворі на МВ, віком до 17 років. Оцінено стать, вік дітей, фізичний розвиток, екзокринну функцію підшлункової залози (фекальна еластаза 1 (ФЕ-1), нейтральний жир у копрограмі), функціональний стан легень (FEV1, FVC, FEV1/FVC та PEF). Визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів проведено в літні місяці (липень-серпень) імуноферментним методом за набором «25-OH-Vitamin D-ELISA» (BioVendor, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Отримані результати інтерпретовано як «недостатність» при значеннях нижче 20,0 нг/мл, «знижений рівень» — 20,0–29,9 нг/мл, «оптимальний рівень» — від 30,0 нг/мл [14].

Спірометрію проведено усім дітям віком від 5 років для визначення функції зовнішнього дихання. Для проведення спірометрії використано комп'ютерний спірограф «Spirolab III® MIR».

До групи дослідження включено дітей, хворих на МВ, в яких підтверджено діагноз двома позитивними потовими пробами та/або виявлено мутацію гена CFTR й клінічні прояви захворювання.

Критерії виключення: діти з підозрою на МВ, не підтверджений двома позитивними потовими пробами та/або виявленою мутацією гена CFTR.

З метою порівняльного аналізу результатів обстеження хворих на МВ досліджено групу (n=40) практично здорових дітей, яким виконано весь комплекс клінічних, біохімічних, а також інструментальних досліджень.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол досліджен-

ня ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Отримані результати статистично оброблені за допомогою статистичної системи «IBM SPSS Statistics» версія 12 із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз за статтю та віком показав, що серед обстежених дітей було 38 (51,7±5,35%) хлопчиків та 36 (48,3±5,35%) дівчаток. Середній вік обстежених становив 9,39±0,535 року.

Установлено, що серед обстежених дітей переважала форма з панкреатичною недостатністю (96,6±1,94%), і лише 2 (3,4%) дитини не мали панкреатичної недостатності. У періоді загострення хвороби обстежено 54 (77,0±4,51%) дитини, у ремісії – 20 (23,0±4,51%).

Визначення ФЕ-1 для оцінки функції підшлункової залози проведено 36 дітям. З них у 4 (11,1%) ФЕ-1 була в межах норми (понад 200 мкг/кг), 8 (22,2%) дітей мали помірне порушення (200–100 мкг/кг), а 24 (66,7%) – тяжке порушення функції (нижче 100 мкг/кг).

Для визначення функції підшлункової залози нами проведено оцінку результатів копрограми, а саме: визначення кількості нейтрального жиру в калі. Так, серед обстежених пацієнтів у 39 (52%) хворих виявлено виражену стеаторею (нейтральний жир +++), а у 35 (48%) хворих стеатореї не було (нейтральний жир ++ та менше).

Під час оцінки спірометрії враховано показники FVC, FEV1, FEV1/FVC та PEF. Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) серед хворих на МВ дітей були нижчими порівняно з показниками здорових дітей. Порушення ФЗД за рестриктивно-обструктивним типом спостерігалося в 13 (24,1±5,82%) дітей, за рестриктивним – у 5 (9,26±3,95%), за обструктивним – в 1 (1,85%) хворого. Усі пацієнти були в періоді загострення.

Середні значення показників спірометрії залежно від тяжкості перебігу хвороби наведено в таблиці 1. У дітей з тяжким перебігом хвороби показники FVC, FEV1, FEV1/FVC були нижчими порівняно з дітьми із середньотяжким перебігом.

Середнє значення 25(ОН)D серед пацієнтів, хворих на МВ, за отриманими даними, сягало 28,9±0,86 нг/мл та було достовірно нижчим за

Таблиця 1

Показники спірометрії дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від тяжкості перебігу (M±m, %)

| Показник спірометрії | Перебіг муковісцидозу |            | Здорові діти |
|----------------------|-----------------------|------------|--------------|
|                      | середньотяжкий        | тяжкий     |              |
| FVC                  | 94,83±5,00*           | 75,55±3,79 | 97,27±0,41   |
| FEV1                 | 63,98±5,07**          | 49,0±4,46  | 96,46±0,38   |
| FEV1/FVC             | 102,44±8,33**         | 88,68±2,11 | 93,93±0,36   |
| PEF                  | 63,09±8,9             | 41,71±8,97 | 86,15±0,37   |

Примітки: \* – p ≤ 0,01 різниця вірогідна відносно тяжкого ступеня; \*\* – p ≤ 0,05 різниця вірогідна відносно середнього ступеня.

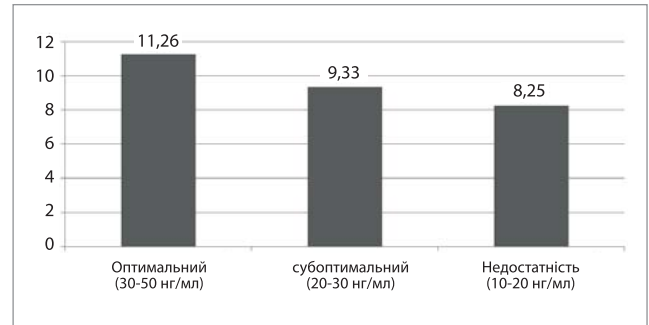


Рис. 1. Середній вік дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від рівня 25(ОН)D

показник групи здорових дітей (p≤0,001), що вказує на недостатність вітаміну у хворих (за сучасними рекомендаціями Організації муковісцидозу США (CF Foundation) рівень 25(ОН)D не має бути нижче 30 нг/мл [11]).

Серед обстежених дітей 27 (36,5%) мали оптимальний рівень 25(ОН)D (вище 30 нг/мл), 43 (58,1%) дитини – знижений рівень вітаміну (20–30 нг/мл) та у 4 (5,4%) хворих визначалася недостатність вітаміну (нижче 20 нг/мл).

Середній вік дітей, які мали оптимальний рівень вітаміну, становив 11,26±0,95 року, знижений – 9,33±0,63 року, недостатній – 8,25±1,88 року (рис. 1).

Під час оцінки даних залежно від статі достовірної різниці не виявлено. Так, серед 38 хлопчиків, яким визначено рівень 25(ОН)D, середній показник становив 29,61±1,31 нг/мл, а серед 36 дівчаток – 28,35±1,30 нг/мл.

З аналізу отриманих даних залежно від періоду захворювання з'ясовано, що в періоді ремісії середній рівень 25(ОН)D становив 26,16±1,21 нг/мл, що достовірно нижче (p≤0,05) порівняно з показниками пацієнтів у періоді загострення захворювання – 29,85±1,04 нг/мл (табл. 2).

У дітей із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання результати визначення рівня 25 (ОН)D статистично не відрізнялись. Так, серед хворих із середньотяжким перебігом

**Таблиця 2**  
**Вміст холекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від періоду захворювання (нг/мл)**

| Період захворювання |             |         |              | Здорові діти<br>M±m |
|---------------------|-------------|---------|--------------|---------------------|
| загострення         |             | ремісія |              |                     |
| n                   | M±m         | n       | M±m          |                     |
| 57                  | 29,85±1,04* | 20      | 26,16±1,21** | 34,22±0,29          |

Примітки: \* – p≤0,05 – різниця вірогідна відносно показників пацієнтів у періоді ремісії; \*\* – p≤0,001 – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

**Таблиця 3**  
**Вміст холекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від клінічної форми захворювання (нг/мл)**

| Форма захворювання            |                |                                 |             | Здорові діти<br>M±m |
|-------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------|---------------------|
| з панкреатичною недостатністю |                | без панкреатичної недостатності |             |                     |
| n                             | M±m            | n                               | M±m         |                     |
| 72                            | 28,77±0,85* ** | 2                               | 37,15±10,65 | 34,22±0,29          |

Примітки: \* – p≤0,01 – різниця вірогідна відносно показників дітей без панкреатичної недостатності; \*\* – p≤0,001 – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

(n=30) у середньому рівень сягав 29,5±1,26 нг/мл, а з тяжким перебігом (n=43) – 29,9±1,2 нг/мл.

У дітей з панкреатичною недостатністю відмічався знижений рівень холекальциферолу, який становив 28,77±0,85 нг/мл. У хворих зі збереженою функцією підшлункової залози дефіциту не виявлено, а вміст 25(OH)D був достовірно вищим (p≤0,01), (табл. 3).

Проведено порівняння 25(OH)D серед дітей, в яких визначали ФЕ-1, та з'ясовано, що в дітей

з тяжким порушенням екзокринної функції підшлункової залози (нижче 100 нг/мл) у середньому 25(OH)D становив 24,67±1,33 нг/мл, при помірному порушенні (100–200 нг/мл) – 37,57±5,57 нг/мл (табл. 4).

У 39 хворих, які мали у копрограмі виражену стеаторею, що вказувало на недостатність панкреатичних ферментів, середній рівень 25(OH) D був зниженим та становив 27,95±0,98 нг/мл. У тих, у кого не було змін у копрограмі (n=35), рівень вітаміну був достатнім – 30,35±1,47 нг/мл (табл. 4).

Для визначення залежності між вмістом 25(OH)D у сироватці крові та функцією легень у хворих на МВ нами порівняно дані спірометрії. У дітей з оптимальним вмістом 25(OH)D показники ФЗД були вищими, а ознаки обструктивно-рестриктивних порушень – менш вираженими, тоді як при зниженому рівні 25(OH)D показники спірометрії значно вірізнялися в бік зменшення (табл. 5).

**Висновки**

Серед обстежених дітей 63,5% мали знижений та недостатній рівні холекальциферолу. Отримані дані показали, що недостатній рівень вітаміну D спостерігався найчастіше серед дітей молодшого шкільного віку порівняно з дітьми інших вікових груп.

У хворих на МВ у періоді ремісії середній рівень 25(OH)D був нижчим у 1,14 раза порів-

**Таблиця 4**  
**Вміст холекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від рівня фекальної еластази 1 та наявності стеатореї (нг/мл)**

| Фекальна еластаза 1         |            |                             |             | Копрограма         |              |                    |            | Здорові діт<br>M±m |
|-----------------------------|------------|-----------------------------|-------------|--------------------|--------------|--------------------|------------|--------------------|
| 200–100 (помірне порушення) |            | нижче 100 (тяжке порушення) |             | виражена стеаторея |              | стеаторея відсутня |            |                    |
| n                           | M±m        | n                           | M±m         | n                  | M±m          | n                  | M±m        |                    |
| 8                           | 37,57±5,57 | 24                          | 24,67±1,33* | 39                 | 27,95±0,98** | 35                 | 30,35±0,79 | 34,22±0,29         |

Примітки: \* – p≤0,05 – різниця вірогідна відносно показників дітей з помірним порушенням; \*\* – p≤0,05 – різниця вірогідна відносно показників дітей без стеатореї.

**Таблиця 5**  
**Показники функції зовнішнього дихання в дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від рівня холекальциферолу в сироватці крові**

| Рівень 25(OH)D              | FEV1        | FVC          | FEV1/FVC   | PEF        |
|-----------------------------|-------------|--------------|------------|------------|
| Оптимальний (30–50 нг/мл)   | 90,05±3,95* | 72,85±5,22** | 94,56±2,43 | 65,78±9,0  |
| Знижений (20–30 нг/мл)      | 77,33±4,67  | 62,88±6,5    | 92,44±5,46 | 57,65±9,83 |
| Недостатність (10–20 нг/мл) | 68,5±1,5    | 59,5±3,5     | 95,0±3,0   | 73,0±14,0  |
| Здорові діти                | 96,46±0,38  | 97,27±0,41   | 93,93±0,36 | 86,15±0,37 |

Примітки: \* p≤0,001 – різниця вірогідна відносно пацієнтів із недостатнім рівнем холекальциферолу; \*\* p≤0,05 – різниця вірогідна відносно пацієнтів із недостатнім рівнем холекальциферолу.



няно з пацієнтами, які перебували в загостренні захворювання.

У пацієнтів із тяжким порушенням екзокринної функції підшлункової залози (ФЕ-1 нижче 100 нг/мг) вміст холекальциферолу був у 1,5 раза нижчим порівняно з дітьми, які мали середньотяжке порушення (100–200 нг/мг).

Показники FEV1 та FVC у пацієнтів із недостатністю холекальциферолу були зниженими в 1,3 та 1,2 раза відповідно порівняно з дітьми, які мали оптимальний вміст цього вітаміну.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Black PN, Scragg R. (2005). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 128 (6): 3792–3798.
- Chesdachai S, Tangpricha V. (2016). Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 164: 36–39.
- Ferguson JH, Chang AB. (2012). Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4): 1–29.
- Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. (2011). Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Advances in Nutrition*. 2 (3): 244–253.
- Gombart AF. (2009). The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future microbiology*. 4 (9): 1151–1165.
- Hall WB, Sparks AA, Aris RM. (2010). Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *International journal of endocrinology*. 2010.
- Hughes DA, Norton R. (2009). Vitamin D and respiratory health. *Clinical & Experimental Immunology*. 158 (1): 20–25.
- Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. (2017). Vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications. *Endocrine Practice*. 23 (5): 605–613.
- Marquette M, Haworth CS. (2016). Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 20: 2–5.
- Schrumpf JA, van Sterkenburg MA, Verhoosel JA, Zuyderduyn RM, Hiemstra PS. (2012). Interleukin 13 exposure enhances vitamin D-mediated expression of the human cathelicidin antimicrobial peptide 18/LL-37 in bronchial epithelial cells. *Infection and immunity*. 80 (12): 4485–4494.
- Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, Zanni RL, Varlotta L, Holsclaw D, Hadjilias D. (2015). Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 14 (4): 497–506.
- Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. (2014). Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Annals of the American Thoracic Society*. 11 (2): 205–210.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. (2012). An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 97 (4): 1082–1093.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. (2012). An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 (4). 1082–1093.

## Сведения об авторах:

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Демьянишина Валерия Валерьевна** — аспирант каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 20.06.2018 г.; принята в печать 02.09.2018 г.

УДК [616-022.8+616-021.5-056.43:613.26/.29]-053.2-092

С.Ю. Матвеева

## Клініко-анамнестичні особливості пилково-харчового синдрому в дітей

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):88-93; doi 10.15574/PP.2018.75.88

**Мета** — вивчити клініко-анамнестичні особливості пилково-харчового синдрому в дітей з полінозом.**Пацієнти та методи.** Обстежено 128 дітей з полінозом, які були розподілені на 2 групи: 48 дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією (основна група); 80 дітей з полінозом (група порівняння). Усім дітям проведено анкетування, алергологічне та клінічне обстеження.**Результати.** Встановлено, що у 37,5% дітей з полінозом формується пилково-харчовий синдром, представлений переважно асоціацією береза-рослинний харчовий синдром (у 77,0% дітей). У 100,0% дітей пилково-харчовий синдром супроводжується оральним алергічним синдромом, який поєднується у 39,5% дітей із кропив'ячкою та у 10,4% — з анафілаксією. Серед причинних рослинних харчових алергенів, які спричиняють розвиток пилково-харчового синдрому, — горіхи, яблука, персики, морква, банани, томати, диня, ромашка та селера. Доведено, що специфічними вірогідними факторами ризику формування пилково-харчового синдрому є вік дітей з полінозом від 14 років, поєднання обтяженого сімейного анамнезу та народження в період палінації.**Висновки.** Отримані результати дослідження дають змогу виділити серед дітей з полінозом групи підвищеного ризику перехресної харчової алергії та своєчасно призначити лікувально-профілактичні заходи.**Ключові слова:** поліноз, алергени, пилково-харчовий синдром, харчова алергія, фактори ризику, діти.

### Clinical and anamnestic features of pollen-food syndrome in children

S. Yu. Matvieieva

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Objective:** to study the clinical and anamnestic features of pollen-food allergy syndrome in children with pollinosis.**Materials and methods.** In total 128 children with pollinosis were examined, who were divided into 2 groups: the main group consisted of 48 children with pollinosis and cross-reactive food allergies and the group of comparison included 80 children with pollinosis. All children were provided with questionnaire survey, allergological and clinical examinations.**Results.** It was established that in 37.5% of children with pollinosis, a pollen-food syndrome was also formed, represented predominantly by the association of birch-plant food syndrome (in 77.0% of children). In 100.0% children, the pollen-food allergy syndrome is accompanied by oral allergy syndrome, which is combined with urticaria in 39.5% of children and anaphylaxis in 10.4% of patients. Among the offending plant food allergens caused the pollen-food allergy syndrome were as follows: nuts, apple, peach, carrot, banana, tomato, melon, chamomile and celery. It was proved that the specific risk factors for the pollen-food allergy syndrome in children are the age of children with pollinosis over 14 years old, a combination of a remarkable family history for allergic reactions and birth during the pollination period.**Conclusions.** The study outcomes obtained allow distinguishing among children with pollinosis a high risk group for the cross-reactive food allergy formation and timely administration of the prevention-care interventions.**Key words:** pollinosis, allergens, pollen-food allergy syndrome, food allergy, risk factors, children.

### Особенности формирования и клинического течения пыльцево-пищевого синдрома у детей

С.Ю. Матвеева

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

**Цель** — изучить особенности формирования и клинического течения пыльцево-пищевого синдрома у детей с поллинозом.**Пациенты и методы.** Обследованы 128 детей с поллинозом, которые были распределены на 2 группы: 48 детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией (основная группа); 80 детей с поллинозом (группа сравнения). Всем детям проведено анкетирование, аллергологическое и клиническое обследование.**Результаты.** Установлено, что у 37,5% детей с поллинозом формируется пыльцево-пищевой синдром, который представлен в большинстве случаев ассоциацией береза-растительный пищевой синдром (у 77,0% детей). У всех детей пыльцево-пищевой синдром сопровождается оральным аллергическим синдромом, который сочетается у 39,5% детей с крапивницей и у 10,4% больных — с анафилаксией. Среди причинных растительных пищевых аллергенов, вызывающих развитие пыльцево-пищевого синдрома, — орехи, яблоки, персики, морковь, бананы, томаты, дыня, ромашка и сельдерей. Доказано, что специфическими факторами риска формирования пыльцево-пищевого синдрома является возраст детей с поллинозом старше 14 лет, сочетание отягощенного семейного анамнеза и рождение в период паллиации.**Выводы.** Полученные результаты исследования позволяют выделить среди детей с поллинозом группы повышенного риска формирования перекрестной пищевой аллергии и своевременно назначить лечебно-профилактические мероприятия.**Ключевые слова:** полиноз, аллергены, пыльцево-пищевой синдром, пищевая аллергия, факторы риска, дети.

Алергічна патологія є глобальною медико-соціальною проблемою у світі, поширеність якої зростає щороку [2, 11]. Значне місце в етіологічній структурі алергічних захворювань у дітей посідає пилкова алергія, або поліноз (П).

Виникнення П зумовлене взаємодією екзогенних та ендогенних провокуючих факторів, серед яких чільне місце посідають: спадкова схильність, екологічні та етнографічні фактори, клімато-географічні особливості палінації регіону, місяць народження хворих (народження в сезон цвітіння рослин підвищує ризик захворю-

ти), нераціональне харчування, забруднення атмосферного повітря (різні види поллютантів, ксенобіотики змінюють хімічний склад пилкових зерен та підвищують їх алергенність) [4, 7].

Відомо, що П має різні форми клінічної маніфестації, серед яких переважають респіраторні прояви як у дітей, так і в дорослих (сезонний алергічний риніт — САР) / ринокон'юнктивіт і/або бронхіальна астма) [3, 5, 12]. За світовими даними, на САР страждає від 10,0 до 30,0% населення [17].

У 30,0–60,0% хворих П поєднується з харчовою алергією (ХА) на продукти рослинного

походження. При цьому у формуванні ХА у хворих із П лежить перехресна реактивність між близько спорідненими молекулами пилку та рослинними харчовими алергенами [4, 5]. Первинно на ХА страждають переважно діти раннього віку, тоді як підлітки та дорослі формують ХА внаслідок первинної сенсibiliзації до інгаляційних алергенів, які мають високу перехресну реактивність, зокрема, паналергенів: PR-10 протеїнів, профілінів, неспецифічних ліпід-транспортуючих протеїнів.

Поняття пилково-харчового синдрому (ПХС) визначає сукупність клінічних проявів IgE-опосередкованих реакцій на слизових оболонках ротоглотки (оральний алергічний синдром), а також може асоціюватися з розвитком тяжких загрозливих життю системних реакцій у вигляді анафілаксії [8, 9, 10, 14]. При легких локальних проявах ПХС часто не діагностується в дітей, оскільки їх особливістю є погана вербалізація скарг або відмова від вживання причинних продуктів, що значно ускладнює діагностику цього синдрому в дітей. Крім того, причинні харчові алергени можуть бути тригерами загострення респіраторного тракту (алергічного риніту та бронхіальної астми) поза сезоном палінації [1, 7].

Значущість проблемі ПХС у дітей надає формування поліморфізму клінічних проявів системного алергічного запалення із залученням не тільки слизових оболонок кон'юнктиви, респіраторного тракту та шкіри, але й слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, що негативно впливає на клінічний перебіг хвороби, погіршує результати лікування і прогноз захворювання [6, 7].

Важливість своєчасної діагностики ПХС у дітей пов'язана також із раціональним лікуванням, зокрема: особливостями призначення елімінаційної дієти та правильним відбором хворих для алерген-специфічної імунотерапії. На жаль, в Україні не існує даних щодо поширеності, особливостей формування та профілю сенсibiliзації дітей з ПХС. З цих позицій, актуальним є вивчення факторів ризику формування ПХС у дітей з П, регіональних особливостей етіологічних чинників, асоційованих із перехресною ХА, що може суттєво підвищити ефективність ранньої діагностики та раціональної терапії цього контингенту дітей.

**Мета** дослідження — вивчити клініко-анамнестичні особливості ПХС у дітей з П.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 128 дітей віком від 4 до 17 років із П, які були розподілені на 2 групи: основну

(група П+ПХА) — 48 (37,5%) дітей; порівняльну (група П) — 80 (62,5%) дітей. Усім дітям проведено анкетування за розробленим нами опитувальником щодо наявності симптомів ХА, а також загальноклінічне та алергологічне обстеження (шкірні прик-тести з комерційними пилковими алергенами, прик-прик тестування зі свіжими фруктами та овочами). Діагноз САР встановлено за міжнародними критеріями ARIA, 2016 [16].

Дослідження виконано в алергологічному центрі та дитячих клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» згідно з принципами GCP ICH і Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 за загальноприйнятими методами статистичного аналізу. Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовано параметричний аналіз (t-критерій Стьюдента); дані наведено у вигляді середніх значень і помилки середнього ( $M \pm m$ ). Аналіз відмінності частот у двох незалежних групах за якісною ознакою проведено з використанням таблиць спряженості 2x2 за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та показником відношення шансів (ВШ) [95% довірчий інтервал]. Статистично значущими вважалися відмінності даних при  $p < 0,05$  (критичне значення t-критерію Стьюдента  $t_{кр} = 1,98$ , критерію  $\chi^2_{кр} = 3,841$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Таблиця 1

Розподіл дітей із сезонним алергічним ринітом за статтю, початком і тривалістю захворювання

| Показник                         | Група П, n=80          | Група П+ПХА, n=48               |
|----------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Розподіл за статтю, абс. (%)     |                        |                                 |
| — хлопчики                       | 49 (61,3) <sup>#</sup> | 29 (60,4) <sup>#</sup>          |
| — дівчатка                       | 31 (38,7)              | 19 (39,6)                       |
| Середній вік ( $M \pm m$ )       |                        |                                 |
| — серед хлопчиків                | 10,04 $\pm$ 0,55       | (11,80 $\pm$ 0,67) <sup>*</sup> |
| — серед дівчат                   | 10,19 $\pm$ 0,70       | (12,0 $\pm$ 1,0) <sup>*</sup>   |
| Дебют захворювання, абс. (%)     |                        |                                 |
| — ранній (до 7 років);           | 63 (78,7) <sup>#</sup> | 26 (54,2) <sup>*</sup>          |
| — пізній (від 7 років)           | 17 (21,3)              | 22 (45,8) <sup>*</sup>          |
| Тривалість хвороби ( $M \pm m$ ) |                        |                                 |
| — серед хлопчиків                | 5,06 $\pm$ 0,24        | 5,76 $\pm$ 0,30                 |
| — серед дівчат                   | 5,32 $\pm$ 0,24        | 5,21 $\pm$ 0,25                 |

Примітки: 1. <sup>#</sup> — різниця достовірна між показниками в межах однієї групи,  $p < 0,05$ ; 2. <sup>\*</sup> — різниця достовірна між показниками в групах (П та П+ПХА),  $p < 0,05$ .

У таблиці 1 наведено розподіл обстежених дітей за статтю, початком і тривалістю захворювання.

Серед усіх обстежених дітей з П переважали хлопчики – 78 (61,0%) хворих, дівчаток було 50 (39,0%), ( $\chi^2=12,250$ ,  $p<0,05$ ). При цьому в обох групах було в 1,5 разу більше хлопчиків, ніж дівчат, що відображає загальну гендерну тенденцію формування алергічних захворювань, у т.ч. САР у дітей (ВШ=1,51; (1,31–2,00),  $p<0,05$ ) [6, 12].

Аналіз вікової структури обстежених дітей засвідчив, що середній вік хворих із ПХС становив  $11,88\pm 0,56$  року і був вірогідно вищим, ніж у дітей з П –  $10,10\pm 0,43$  року. Майже однакова частка дітей в обох групах припадала на вік від 6 до 9 років (37,5% дітей з ПХС порівняно з 45,0% хворих у групі з П). Більшість дітей з ПХС (60,4%) були віком від 11 до 17 років із максимальною часткою в 17 років (18,8%), (рис. 1).

Враховуючи відсутність у теперішній час надійних предикторів розвитку ПХС у дітей, необхідно враховувати всі анамнестичні фактори, які можуть асоціюватися з ризиком формування захворювання.

Аналіз анамнестичних даних показав, що рання маніфестація захворювання (в перші 6 років життя) вірогідно реєструвалася лише в дітей групи П, тоді як у дітей з ПХС не встановлено даної статистичної різниці ( $p>0,05$ ). Пізній дебют П реєструвався в обох групах обстежених дітей і вірогідно частіше в дітей з ПХС. За отриманими даними, вірогідне приєднання ПХС спостерігалось в дітей з П у віці від 14 до 17 років (ВШ=3,136 [1,437–6,845],  $p<0,05$ ).

Аналіз тривалості захворювання засвідчив, що гендерні вірогідні відмінності відповідно до

цього показника не визначені ( $p>0,05$ ), а середня тривалість П коливалася в межах 5–5,5 року в обох групах.

За анамнестичними даними, кожна друга обстежена дитина з П (53,8% у групі П та 58,3% у групі П+ПХА,  $p>0,05$ ) мала в анамнезі нетривале грудне вигодовування (менше 6 місяців), (ВШ=1,73 [1,28–2,35]).

Установлено, що в більшості дітей обох груп був обтяжений сімейний алергологічний анамнез (у 43,8% у групі П та 58,3% у групі П+ПХА,  $p>0,05$ ), але не встановлено статистичної різниці щодо родинних ліній ( $p>0,05$ ). Також кожна друга обстежена дитина народилася в сезон палінації (51,3% у групі П та 56,3% у групі П+ПХА,  $p>0,05$ ), який відповідав сезонності проявів САР на момент обстеження. Поєднання двох факторів ризику підвищило шанси формування ПХС (ВШ=3,36 [1,37–6,45],  $p<0,05$ ). Такі дані співпали з окремими існуючими дослідженнями і підтвердили загрозу реалізації розвитку П в дітей з групи високого ризику розвитку алергічного захворювання [10, 17, 16, 20].

У таблиці 2 наведено фактори ризику розвитку пилкової алергії в дітей.

За даними проведеного дослідження, наявність ХА до основних харчових алергенів (молока, яєць, пшениці, горіхів) у ранньому віці підвищує ризик формування як П, так і ПХС. При цьому наявність ХА до 2 харчових продуктів збільшує ризик розвитку респіраторної алергії в 2–3 рази, а від 3 продуктів – в 5–7 разів. Це відповідає ретроспективним когортним дослідженням щодо формування респіраторної алергії в дітей і не може вважатися специфічним фактором ризику для формування ПХС у дітей [18, 19].

Таким чином, вірогідними факторами ризику для всіх дітей з П є: чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез з алергічних захворювань, вік від 14 років, тривалість грудного вигодовування менше 6 місяців, харчова алергія в ранньому віці та  $\geq 2$  ХА, сенсibiliзація до пилку, народження в період палінації. Вірогідними факторами ризику для ПХС є: вік дітей з П від 14 років, поєднання обтяженого сімейного анамнезу та народження в період палінації.

Оцінка клінічного перебігу пилкової алергії в обстежених дітей показала, що найбільш характерним клінічним проявом полінозу в обстежених дітей був САР (100,0% дітей обох груп), який у переважній більшості дітей обох груп характеризувався персистуючим (93,7% у групі П та 93,8% у групі П+ПХА), середньо-

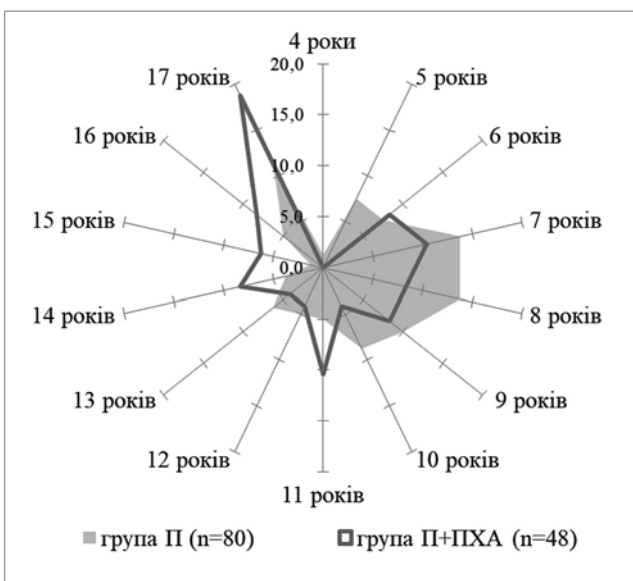


Рис. 1. Розподіл хворих дітей за віком, %

Таблиця 2

**Фактори ризику формування пилкової алергії в дітей, абс. [ВР (95% ДІ)]**

| Перемінна категорія  | Значення статистичної вірогідності впливу факторів ризику на формування пилкової алергії |                             |                             |
|--|--|-----------------------------|-----------------------------|
|  | 1; (-)<br>1,2; (0,78–2,06)   | 1; (-)<br>1,62; (1,03–2,54) | 1; (-)<br>1,51; (1,31–2,00) |
| Стать:<br>— дівчатка<br>— хлопці                                 | 1; (-)<br>1,2; (0,78–2,06)   | 1; (-)<br>1,62; (1,03–2,54) | 1; (-)<br>1,51; (1,31–2,00) |
| Сімейний анамнез АЗ:<br>— ні<br>— так                            | 1; (-)<br>1,34; (0,43–4,1)   | 1; (-)<br>2,59; (1,1–5,98)  | 1; (-)<br>1,8; (1,1–2,9)    |
| Вік захворювання, роки:<br>— від 7 до 14<br>— від 14 до 17 років | 1; (-)<br>1,24; (0,86–1,77)  | 1; (-)<br>3,14; (1,44–6,85) | 1; (-)<br>1,82; (1,61–2,10) |
| Грудне вигодовування, місяці:<br>— понад 6<br>— менше 6          | 1; (-)<br>1,00; (0,55–1,82)  | 1; (-)<br>1,80; (1,11–2,92) | 1; (-)<br>1,73; (1,28–2,35) |
| Харчова алергія в ранньому віці:<br>— ні<br>— так                | 1; (-)<br>1,12 (0,80–2,10)   | 1; (-)<br>1,8; (1,1–2,91)   | 1; (-)<br>2,03; (0,5–4,8)   |
| Сенсибілізація до ≥2 ХА:<br>— ні<br>— так                        | 1; (-)<br>2,87; (1,06–7,69)  | 1; (-)<br>2,61; (1,10–4,98) | 1; (-)<br>2,43; (0,50–7,80) |
| Сенсибілізація до пилку:<br>— ні<br>— так                        | 1; (-)<br>1,14 (0,9–2,20)  | 1; (-)<br>2,12 (1,8–2,50)   | 1; (-)<br>2,18 (1,8–2,60)   |
| Народження в сезон палінації:<br>— ні;<br>— так                  | 1; (-)<br>0,60; (0,36–0,96)  | 1; (-)<br>1,31; (1,02–1,68) | 1; (-)<br>1,21; (0,96–1,54) |

тяжким перебігом (90,0% у групі П та 85,4% у групі П+ПХА).

Діти з ПХС характеризувалися наявністю САР у поєднанні з оральним алергічним синдромом, при якому реєструвався найбільш поширений симптом — свербіж у горлі (100,0% дітей) після вживання свіжих фруктів, овочів, горіхів.

В обох групах дітей САР частіше поєднувався з алергічним кон'юнктивітом (52,5% у групі П та 66,7% у групі П+ПХА), (табл. 3).

За даними таблиці 3, обстежені діти мали коморбідні стани, які характеризувалися поєднанням декількох алергічних захворювань. У дітей з ПХС вірогідно частіше реєструвалася кропив'янка (19 (39,6%) хворих), що поряд із такою тяжкою системною реакцією, як анафілаксія — 5 (10,4%) хворих, відображала системний прояв перехресної ХА у цієї категорії дітей.

Значне місце в структурі не алергічної супутньої патології посіли аденоїдні вегетації різного ступеня, виявлені в кожній четвертій дитини, а також хронічний тонзиліт (25,0% у групі П та 16,7% у групі П+ПХА,  $p > 0,05$ ).

У таблиці 4 наведено етіологічну структуру полінозу в обстежених дітей.

За проведеним дослідженням (табл. 4), ПХС у дітей вірогідно асоціювався з сенсибілізацією до букових дерев. Відомо, що ПХС,

Таблиця 3  
**Супутня алергічна патологія в дітей з полінозом, абс. (%)**

| Нозологія               | Група П, n=80 | Група П+ПХА, n=48 |
|-------------------------|---------------|-------------------|
| Алергічний кон'юнктивіт | 42 (52,5)     | 32 (66,7)         |
| Ангіонабряк             | 4 (5,0)       | 7 (14,6)          |
| Кропив'янка             | 15 (18,8)     | 19 (39,6) *       |
| Атопічний дерматит      | 19 (23,7)     | 17 (35,4)         |
| Бронхіальна астма       | 14 (17,5)     | 10 (20,8)         |
| Анафілаксія             | 0             | 5 (10,4) *        |

Примітка: \* — різниця достовірна між показниками в групах П та П+ПХА,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4  
**Етіологічна структура полінозу в обстежених дітей, абс. (%)**

| Етіологічний фактор           | Група П, n=80 | Група П+ПХА, n=48 | Усього, n=128 |
|-------------------------------|---------------|-------------------|---------------|
| Букові дерева                 | 18 (22,5)     | 31 (64,6)*        | 49 (38,3)     |
| Злакові трави                 | 21 (26,3)     | 2 (4,2)*          | 23 (18,0)     |
| Бур'яни                       | 34 (42,5)     | 8 (16,7)*         | 42 (32,8)     |
| <b>Поєднання:</b>             |               |                   |               |
| Букові дерева + злакові трави | 7 (8,7)       | 7 (14,6)          | 14 (10,9)     |
| Букові дерева + бур'яни       | 3 (3,7)       | 3 (6,3)           | 6 (4,7)       |
| Злакові трави + бур'яни       | 3 (3,7)       | 3 (6,3)           | 6 (4,7)       |
| Злакові трави + бур'яни       | 1 (1,3)       | 1 (2)             | 2 (1,5)       |

Примітка: \* — різниця достовірна між показниками в групах П та П+ПХА,  $p < 0,05$ .

асоційований з весняним П (алергією до берези або букових дерев), є найбільш поширеним у країнах Центральної Європи, у т.ч. в Україні [15, 20, 21, 22]. Основний (мажорний) алерген дерев відноситься до PR-10 протеїнів, який має високий ступінь перехресної реактивності з харчовими алергенами рослинного походження і є клінічно значущим у розвитку ПХС [13, 20, 21].

Серед рослинних харчових алергенів у дітей з весняним П відмічалися реакції після вживання в їжу фундука та арахісу (у 86,5%), яблук (у 75,7%), персиків (у 32,4%), моркви (у 37,8%). Інші фрукти та овочі зустрічалися в поодиноких випадках. Літній П, обумовлений алергією до злакових трав, асоціювався зі вживанням свіжих томатів (у 50,0%), дині (у 50,0%) та ромашкового чаю (у 16,7%). Поліноз, обумовлений впливом бур'янів, поєднувався з розвитком орального синдрому на банани (у 25,0%), диню (у 8,3%), селеру (у 8,3%), персики (у 50,0%).

Анафілаксія у 4 дітей була пов'язана зі вживанням в їжу горіхів (при весняному П) та в 1 дитини — насіння соняшнику (при алергії на бур'яни).

Більшість дітей з ПХС — 37 (77,0%) хворих — реагували на декілька харчових алергенів ( $\geq 2$ ), і лише 11 (23,0%) дітей — на один продукт. Слід зазначити, що в обох групах спостереження переважали полісенсібілізовані хворі (58,7% дітей групи П та 56,2% дітей групи П+ПХА,  $p > 0,05$ ). Однак полісенсібілізація як фактор ризику не впливала на формування ПХС.

## Висновки

На підставі отриманих даних встановлено, що вірогідними факторами ризику формування пилкової алергії є: чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез з алергічних захворювань, вік від 14 років, тривалість грудного вигодовування менше 6 місяців, ХА в ранньому віці до  $\geq 2$  харчових алергенів, сенсібілізація до пилку та народження в період палінації. Доведено, що специфічними вірогідними факторами ризику формування ПХС є вік дітей з полінозом від 14 років, поєднання обтяженого сімейного анамнезу та народження в період палінації.

У 37,5% дітей з П формується ПХС, представлений у більшості випадків асоціацією береза-рослинний харчовий синдром (у 77,0% дітей).

У всіх дітей з ПХС реєструються нетяжкі симптоми орального алергічного синдрому у вигляді свербіжжя ротоглотки, які в частині дітей поєднуються із системними реакціями: кропив'яркою — у 19 (23,7%) дітей, розвитком анафілаксії — у 5 (10,4%) хворих.

Серед причинних рослинних харчових алергенів розвитку ПХС — горіхи, яблука, персики, морква, банани, томати, диня, ромашка та селера.

Установлені фактори ризику та клінічні особливості перебігу ПХС дають змогу виділити серед дітей з П групи підвищеного ризику формування перехресної ХА, особливо з можливістю розвитку загрозливих життю алергічних реакцій у дітей та своєчасно призначити лікувально-профілактичні заходи.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. (2016). Востановлено с [https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ar.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf).
2. Антипкін ЮГ та ін. (2017). Сучасні погляди на пилково-харчовий синдром. Перинатология и педиатрия. 4 (72): 84–88.
3. Варламов ЕЕ. (2016). Современный взгляд на поллиноз. Практика педиатра. 2: 18.
4. Вишнева ЕА и др. (2015). Алерген-специфическая иммунотерапия у детей с ринитом и риноконъюнктивитом — стандартизация подходов к оценке эффективности. Педиатрическая фармакология. 12 (2): 173–179.
5. Дранник ГН. (2010). Клиническая иммунология и алергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, алергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. 4-е изд., доп. Киев: 464 с.
6. Евдокимова ТА, Петровский ФИ, Огородова ЛМ, Федотова ММ и др. (2013). Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности. Вопросы современной педиатрии. 12; 2: 6–11.
7. Заболотна ДД та ін. (2014). Комплексне обстеження хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією та без неї. Результати клінічного, отоларингологічного та алергологічного обстеження. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 5: 6–15.
8. Наумова ОО (2015). Прогностичне значення визначення сенсібілізації до білків-переносників ліпідів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Патологія. 2 (34): 110–113.
9. Наумова ОО. (2015). Перехресна харчова алергія у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2: 59–72.
10. Сергеев АВ, Мокроносова МА. (2011). Синдром оральной аллергии. Медицинская иммунология. 1 (13): 17–28.
11. Уманец ТР. (2014). Сублінгвальна імунотерапія: позиція Всесвітньої алергологічної організації. Здоров'я України. 3 (30): 40–41.
12. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвеева СЮ, Пустовалова ОІ. (2016). Ефективність монтелукасту у дітей з алергічним ринітом. Современная педиатрия. 4 (76): 57–61.
13. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. (2003). Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. J. Allergy Clin. Immunol. 112: 427–432.
14. Bartra J et al. (2009, Feb). From Pollinosis to Digestive Allergy. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 19; Suppl. 1: 3–10.

- Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/26247344\\_From\\_Pollinosis\\_to\\_Digestive\\_Allergy](https://www.researchgate.net/publication/26247344_From_Pollinosis_to_Digestive_Allergy).
15. Baumann LM et al. (2015). Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization. *Clin Exp Allergy*. 45 (1): 192–199.
  16. Brozek JL et al. (2016). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines — 2016 revision. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)30919-3](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)30919-3).
  17. De Shazo RD, Kemp SF, Corren J, Feldweg AM. (2018). Allergic rhinitis: Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/allergic-rhinitis-clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis>.
  18. Fact sheet. (2016). World Allergy Week 4—10 april 2016. Retrieved from [www.worldallergy.org/.../WorldAllergyWeek2016FactSheet](http://www.worldallergy.org/.../WorldAllergyWeek2016FactSheet).
  19. Fernandes-Rivas M et al. (2006). Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118 (2): 481–488.
  20. Govaere E et al. (2007). The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatric allergy and immunology*. 18; 8: 671–679.
  21. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. (2002). Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann. NY Acad. Sci.* 964: 47–68.
  22. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. (2015). Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 70: 1079–1090. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.12666>.

**Сведения об авторах:**

**Матвеева Светлана Юрьевна** — мл.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38(044) 489-10-56.

Статья поступила в редакцию 15.05.2018 г.; принята в печать 06.09.2018 г.



**Main topics:**

- Lung ultrasound in paediatrics and neonatology
- Point-of care ultrasound in NICU and PICU care

**Abstract Submission Deadline:**  
**January 15, 2019**

5 good reasons to attend this congress

- Learn the latest achievements and discoveries in line with ultrasound
- Learn how lung ultrasound is changing NICU and PICU care
- Present your scientific work and experience in lung ultrasound for critically ill patients
- Discover how you can learn and improve your lung ultrasound skill with appropriate courses
- Meet the world's renowned critical care in lung ultrasound

**More information:** <https://www.mcscientificevents.eu/firstlaunch>

УДК 616.33/.342-002-036.12-053.4/.71-036.1 "311"

С.Г. Гичка<sup>1</sup>, М.І. Нехаєнко<sup>2</sup>

## Клініко-цито-морфологічна діагностика кандидозу слизової оболонки верхніх відділів травного тракту з хронічним гастродуоденітом у підлітків

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):94-97; doi 10.15574/PP.2018.75.94

**Мета** — вивчити особливості клініко-цитологічної характеристики слизової оболонки шлунку при хронічному гастродуоденіті в підлітків із хронічним кандидозом травного тракту.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 164 підлітки з хронічним гастродуоденітом, з них 22 — в асоціації з *Helicobacter pylori*, 32 — з кандидо-хелікобактерним інфікуванням, 78 — із хронічним кандидозом травного тракту, 32 неінфіковані хворі. Діагностику хронічного кандидозу травного тракту за наявності його клінічних ознак проведено доступним, простим і дешевим методом цитології зшкребу зі слизової оболонки порожнини рота і відбитків біоптатів шлунку під час ендоскопії.

**Результати.** У підлітків із хронічним гастродуоденітом за наявності інфікування тропними до слизової оболонки травного тракту мікроорганізмами *Helicobacter pylori* і *Candida* виявлено деструктивні, поширені ураження у вигляді множинних ерозій, у поєднанні з гіперпластичними змінами слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки, частота яких корелює зі збільшенням тривалості хронічного гастродуоденіту і не залежить від наявності *Helicobacter pylori*.

**Висновки.** У розвитку і прогресуванні хронічного гастродуоденіту в підлітків визначальну роль відіграє не лише *Helicobacter pylori*, але й інші мікроорганізми. Це вказує на необхідність розробки диференційованої патогенетичної терапії захворювання.

**Ключові слова:** підлітки, хронічний гастродуоденіт, хронічний кандидоз.

### Clinical-cytomorphologic diagnostics of candidiasis of the upper digestive tract mucosa in adolescents with chronic gastroduodenitis

S.H. Hychka<sup>1</sup>, M.I. Nekhaienko<sup>2</sup><sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Objective:** to study the features of clinical and cytological characteristics of the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in adolescents with chronic candidiasis of the digestive tract.

**Materials and methods.** In total 164 adolescents with chronic gastroduodenitis were examined, including 22 patients with the *Helicobacter pylori* association, 32 children with *Candida-Helicobacter pylori* infection, 78 — with chronic candidiasis of the digestive tract, and 32 non-infected patients. Diagnosis of chronic candidiasis of the digestive tract in case of its clinical signs was carried out by an accessible, simple and cheap method of cytological examination of the oral mucous membrane scraping and the gastric biopsy sample prints taking during the endoscopy.

**Results.** In adolescents with chronic gastroduodenitis and infection tropic to the digestive tract mucosa caused by *Helicobacter pylori* and *Candida*, there were destructive diffuse lesions in form of multiple erosions revealed, combined with hyperplastic gastric and duodenal mucosal changes, the frequency of which correlates with the duration increasing of chronic gastroduodenitis and does not depend on *Helicobacter pylori* detection.

**Conclusions.** In the chronic gastroduodenitis development and progression in adolescents, not only *Helicobacter pylori*, but also other microorganisms play a crucial role. This suggests the differentiated pathogenetic treatment need of the disease.

**Key words:** adolescents, chronic gastroduodenitis, chronic candidiasis.

### Клинико-цито-морфологическая диагностика кандидоза слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта с хроническим гастродуоденитом у подростков

С.Г. Гичка<sup>1</sup>, М.И. Нехаенко<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Цель** — изучить особенности клинико-цитологической характеристики слизистой оболочки при хроническом гастродуодените у подростков с хроническим кандидозом пищеварительного тракта.

**Пациенты и методы.** Обследованы 164 подростка с хроническим гастродуоденитом, из них 22 — в ассоциации с хеликобактериозом, 78 — с хроническим кандидозом пищеварительного тракта, 32 — с кандидо-хеликобактерным инфицированием, 32 — без ассоциации с инфекционными агентами. Диагностика хронического кандидоза пищеварительного тракта при наличии его клинических признаков проведена доступным, простым и дешевым методом цитологии соскабливания со слизистой оболочки полости рта и отпечатков биоптатов желудка при эндоскопии.

**Результаты.** У подростков с хроническим гастродуоденитом при наличии инфицирования тропными к слизистой оболочке пищеварительного тракта микроорганизмами *Helicobacter pylori* и *Candida* обнаружены деструктивные, распространенные поражения в виде множественных эрозий, в сочетании с гиперпластическими изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, частота которых коррелирует с увеличением продолжительности хронического гастродуоденита и не зависит от наличия *Helicobacter pylori*.

**Выводы.** В развитии и прогрессировании хронического гастродуоденита у подростков определяющую роль играет не только *Helicobacter pylori*, но и другие микроорганизмы. Это свидетельствует о необходимости разработки дифференцированной патогенетической терапии заболевания.

**Ключевые слова:** подростки, хронический гастродуоденит, хронический кандидоз.



**Вступ**

Останніми роками педіатри та дитячі гастроентерологи занепокоєні відсутністю тенденції до зниження рівня поширеності хронічного гастродуоденіту (ХГД) у підлітків, зростанням хелікобактер-асоційованих варіантів захворювання в комбінації з іншими мікроорганізмами, тропними до слизової оболонки (СО) травного тракту (ТТ), зокрема, грибами роду *Candida* [1, 2, 3, 5, 6, 8]. На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу хронічних запальних процесів у СО шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), їх діагностиці і лікуванні. В Україні на початку 2000-х років уперше проведено клініко-експериментальне дослідження ролі хелікобактерно-кандидозних і хелікобактерно-герпетичних асоціацій у формуванні / прогресуванні ХГД у дітей та розроблено диференційовані підходи до їх лікування [6]. Під час використання ерадикаційної терапії відкрито поняття фокального кандидозу в пацієнтів без системного імунодефіциту в дослідженнях серед дорослих [9]. Показано, що рівень обсіменіння СО антруму *Helicobacter pilory* (*H. pilory*) прямо пропорційний вмісту дріжджеподібних грибів у кишечнику [7]. Проте на сьогодні в доступних літературних джерелах не виявлено досліджень щодо особливостей клініко-параклінічного перебігу хелікобактерних ХГД у підлітків із хронічним кандидозом (ХК) травного тракту (ТТ) у сучасних умовах.

**Мета** дослідження — вивчити особливості клініко-цитологічної характеристики СО при ХГД у підлітків із ХК ТТ для діагностики інвазивної форми кандидозу.

**Матеріали та методи дослідження**

У дослідженні взяли участь 164 підлітки віком 15–17 років, хворі на ХГД, які проходили обстеження та лікування в гастроентерологічному відділенні дитячої клінічної лікарні № 9 м. Києва. Пацієнтів розподілено на 4 групи: I група (n=22) — інфіковані *H. pilory* без ознак ХК ТТ; II група (n=32) — інфіковані *H. pilory* та з ознаками ХК ТТ; III група (n=78) — не інфіковані *H. pilory* з ознаками ХК ТТ; IV група (n=22) — не інфіковані *H. pilory* і без ознак ХК ТТ. Діагноз ХГД та супутньої патології верифіковано згідно з МКХ-10. Обстеження проведено відповідно до наказу МОЗ України № 59 від 20.01.2013 р. Діагностику ХК ТТ побудовано на виявленні псевдоміцелію грибів роду *Candida* при мікроскопії зшкребу із СО порожнини рота (ПР),

патологічних елементів за наявності глоситу, гінгівіту, стоматиту, хейліту. Забір матеріалу для обстеження проведено цитологічними щіточками із СО ПР та біопсійного матеріалу — під час фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС). Урахування диморфності грибів роду *Candida* дає змогу диференціювати кандидоз та кандидозоносійство. Використано морфологічні мікологічні методи (цитологічний — із пофарбуванням мазків за Романовським—Гімза). ФЕГДС проведено дитячим гнучким волоконним ендоскопом «Olympus» (Japan) із прицільною біопсією СО тіла та антрального відділу шлунку для подальшого морфологічного дослідження біоптатів з метою оцінки ознак запалення, а також наявності *H. pilory* і грибів роду *Candida*. Враховуючи, що дія грибів роду *Candida* може проявитись як у вигляді інвазії, так і токсико-алергічних реакцій за наявності гіперчутливості організму до грибів, тому в 112 дітей визначено IgE і в крові до *Candida albicans*.

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).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено загальноприйнятими методами. У роботі використано Excel-пакети для аналізу даних описової статистики. Для оцінки різниці величин, виражених у відсотках, застосовано критерії кутового перетворення Фішера, для порівняння середніх величин — t-критерій Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Під час обстеження СО ПР у підлітків із ХГД патологічні зміни відмічалися у всіх групах. Множинний карієс достовірно частіше зустрічався у II і III групах — 46,9% і 46,1% відповідно проти I і IV груп — 13,6% і 9,4% (p<0,05), що узгоджується із літературними даними стосовно ролі грибів роду *Candida* у розвитку карієсу зубів [2, 3, 4]. Відомо, що на фоні тривалого перебігу ХГД із моторними порушеннями, коли рефлюктат знижує рН слини з подальшою демінералізацією тканин зубів і збільшенням у 3–4 рази ризику розвитку карієсу [4]. Також у II і III групах пацієнтів із ХК ТТ достовірно частіше спостерігалися кандидозний хейліт — 75,0% і 75,6% (I і IV групи — 4,5% і 3,1%), мікотичні зади — 62,5% і 64,1% (I і IV групи — 0% і 0%), хронічний стоматит — 21,9% і 43,6% (I і IV групи —

Таблиця 1

Частота виявлення грибів роду *Candida* у біоптатах шлунку і цитологічних препаратах слизової оболонки порожнини рота при хелікобактер-асоційованому хронічному гастродуоденіті в підлітків із хронічним кандидозом травного тракту

| Показник                  | Метод дослідження                         | II група (n=17) |             |
|---------------------------|---|-----------------|-------------|
|                           |   | виявлено        | не виявлено |
|                           |   | абс. (%)        | абс. (%)    |
| Гриби роду <i>Candida</i> | цитологічне дослідження СО порожнини рота | 17 (100,0)      | —           |
|                           | морфологічне дослідження СО шлунку        | 11 (64,7)*      | 6 (35,3)    |

Примітка: \* — різниця достовірна (p<0,05) між даними цитологічного і морфологічного дослідження.

0% і 3,1%). Вищенаведені факти свідчать про патогенетичний зв'язок між ПР і гастродуоденальною зоною та узгоджуються з даними літератури [4].

За даними табл. 1, при хелікобактер-асоційованих ХГД на тлі ХК гриби роду *Candida* цитологічно ідентифіковані у 100,0% пацієнтів. Подальше морфологічне дослідження біоптатів СО шлунку підтвердило наявність збудника у 64,7% випадків.

За даними табл. 2, при хелікобактер-неасоційованих ХГД за наявності ХК гриби роду *Candida* цитологічно виявлені також у 100,0% випадків. Морфологічне дослідження біоптатів виявило гриби роду *Candida* у 76,7% пацієнтів.

Відомо, що кандидозне ураження ТТ можливе не лише у вигляді безпосередньої інвазії в тканини, але й токсико-алергічної реакції за наявності гіперчутливості до грибів [2, 3, 4, 5]. Рівень IgE до *Candida albicans* у крові разом із цитологічною діагностикою і клінічними проявами дав змогу оцінити імунологічну відповідь до інфекційного агенту і становив 0 (0%), 12 (37,5%), 28 (35,9%) та 0 (0%) відповідно до групового розподілу. За даними інших авторів [9], імунологічний метод слід оцінювати в комплексі з іншими.

Отже, для діагностики ХК ТТ на фоні його клінічних ознак доцільно проводити доступний, простий і дешевий метод цитології зшкребу із СО ПР.

Ендоскопічно найвищий відсоток ерозій відмічався в I групі. Однак у II групі, де хелікобак-

Таблиця 2

Частота виявлення грибів роду *Candida* у біоптатах шлунку і цитологічних препаратах слизової оболонки порожнини рота при хелікобактер-неасоційованому хронічному гастродуоденіті в підлітків із хронічним кандидозом травного тракту

| Показник                  | Метод дослідження                         | III група (n=30) |             |
|---------------------------|---|------------------|-------------|
|                           |   | виявлено         | не виявлено |
|                           |   | абс. (%)         | абс. (%)    |
| Гриби роду <i>Candida</i> | цитологічне дослідження СО порожнини рота | 30 (100,0)       | —           |
|                           | морфологічне дослідження СО шлунку        | 23 (76,7)*       | 7 (23,3)    |

Примітка: \* — різниця достовірна (p<0,05) між даними цитологічного і морфологічного дослідження.

теріоз поєднувався з ХК ТТ, деструктивні ураження гастродуоденальної зони спостерігалися у 40,6% хворих, у тому числі в поєднанні з гіперпластичними змінами — у 21,9% випадках, а тільки гіперпластичні зміни — у 25,0% пацієнтів. У III групі ерозивні зміни відмічалися у 28,2% хворих, із них у поєднанні із гіперпластичними — у 9,0%, а тільки гіперпластичні — у 24,4%. Отже, гіперплазія СО шлунку і ДПК мають місце при ХГД, які асоційовані з інфекційним фактором, у I групі — 45,4%, у II групі — 46,9%, у III групі — 33,4%. У підлітків із ХГД IV групи, які не були інфіковані тропними до СО ТТ мікроорганізмами, не було ознак гіперплазії, а ерозія виявлена лише в 1 (3,1%) пацієнта.

У розвитку і прогресуванні хронічного гастродуоденіту в підлітків визначальну роль відіграє не лише *Helicobacter pylori*, але й інші мікроорганізми. Це вказує на необхідність розробки диференційованої патогенетичної терапії захворювання.

**Висновки**

При ХГД у підлітків із хелікобактеріозом та ХК ТТ виявлено найбільшу частоту поширених ерозій гастродуоденальної зони та їх поєднання з гіперпластичними змінами.

Діагностику ХК ТТ за наявності його клінічних ознак доцільно проводити доступним, простим і дешевим цитологічним методом зшкребування елементів ураження СО ПР.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бабий ИЛ, Калашникова ЕА, Федчук ИН, Величко ВИ. (2010). К вопросу о терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей на современном этапе. Перинатол. и педиатрия. 1 (41): 132—135.
2. Бекетова ГВ. (2012). Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (ч. I). Дитячий лікар. 6: 20—24.
3. Бекетова ГВ. (2012). Лікування хронічних гастродуоденітів у дітей і підлітків (ч. II). Дитячий лікар. 8: 13—15.
4. Бекетова ГВ, Савичук НО. (2009). Кандидоз органов пищеварения у детей и подростков (клиническая лекция). Мистецтво лікування. 2 (58): 36—38.
5. Бекетова ГВ. (2016). Екозалежна патологія: хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків (причини виникнення, особливості клінічного перебігу, діагностика, дієта, медикаментозне лікування, профілактика) (клінічна лекція). Чорнобиль: екологія і здоров'я. 4: 58—72.
6. Бекетова ГВ. (2013). Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії хронічних гастродуоденітів у дітей (клініко-експериментальне дослідження). Київ: 399.
7. Гриневич ВБ, Успенский ЮП, Сас ЕИ. (2003). Клиническая эффективность пимафуцина в составе комплексной эрадикационной терапии язвенной болезни. Фарматека. 7: 17—19.
8. Денисова МФ. (2015). Заболевания гастродуоденальной зоны у детей: время диктует нам новые задачи. ІНФОМЕДІА Здоров'я України. Відновлено з <http://health-ua.com>. 27.03.2015.
9. Шеваков МА. (2010). Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта: клиническое значение и современные методы лечения. Фарматека. 2: 83—87.

**Сведения об авторах:**

**Гичка Сергей Григорьевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. патологической анатомии №2 мед. ф-та №3 НМУ имени А.А. Богомольца.  
 Адрес: г. Киев, Харьковское шоссе, 121; тел.: (044) 560-89-70.  
**Нехаенко Мария Ивановна** — ассистент каф. детских и подростковых заболеваний НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.  
 Стаття поступила в редакцію 24.06.2018 г.; принята в печать 11.09.2018 г.



**Main topics:**

- Setting the scene of birth in Europe
- Women centred care
- Induction and augmentation of labour
- Labour in specific situations
- Intrapartum clinical targets
- Maternal morbidities & mortality
- Intrapartum care
- Improving organization and teamwork in labour care

**Precongress courses**

- **HANDS-ON TRAINING COURSE 1**  
Training of vacuum, forceps, and shoulder dystocia
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 2**  
Repair of 3rd and 4th degree tears
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 3**  
Neonatal Resuscitation
- **PRE-CONGRESS COURSE 1**  
FIGO intrapartum fetal monitoring course
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 4**  
Ultrasound on the labour ward
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 5**  
Maternal Position in Labour
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 6**  
Post Partum Hemorrhage

More information: <https://www.mcscientificevents.eu/ecic>

УДК 616-018.2-007.17-053.2-02:616.1-018.74-053.2

**О.А. Ошлянська<sup>1</sup>, Ю.Ю. Гиндич<sup>2</sup>, Л.О. Цвет<sup>2</sup>, О.М. Студенікіна<sup>2</sup>, В.Д. Срібна<sup>2</sup>**  
**Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):98-103; doi 10.15574/PP.2018.75.98

**Мета** — вивчити особливості ендотеліальної функції в дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини шляхом дослідження біохімічних показників крові (L-аргініну, сумарної кількості нітритів та нітратів у крові) та зіставити їх із рівнем провідних показників ліпідного обміну та 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові.

**Пацієнти та методи.** Проведено загальноклінічне обстеження 57 дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини та без таких ознак на базі стаціонару клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Проаналізовано скарги хворих, вивчено об'єктивний статус, дані загальноклінічних інструментальних методів обстеження, аналіз біохімічних показників (L-аргініну, сумарної кількості нітритів та нітратів у крові, показників ліпідного обміну та 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові).

**Результати.** З аналізу отриманих результатів встановлено вірогідне підвищення вмісту продуктів обміну оксиду азоту в сироватці крові дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини порівняно з дітьми без таких ознак. Виявлено, що в дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини розвиваються сполучені метаболічні порушення ліпідного обміну та обміну оксиду азоту, які зумовлюють розвиток ендотеліальної дисфункції.

**Висновки.** У дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини відмічено тенденцію до зменшення вмісту атерогенних β-ліпопротеїдів у сироватці крові; суттєво підвищені значення вмісту L-аргініну та оксиду азоту в сироватці крові. Вміст вітаміну D<sub>3</sub> значно зменшений в обох групах спостереження, що потребує подальших досліджень для визначення доцільності призначення його препаратів із метою корекції ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини.

**Ключові слова:** діти, судинні порушення, дисплазія сполучної тканини, оксид азоту, L-аргінін, вітамін D<sub>3</sub>.

**The role of endothelial dysfunction in the cardiovascular pathology formation in children with connective tissue dysplasia**

**O.A. Oshlyanska<sup>1</sup>, Yu.Yu. Hyndych<sup>2</sup>, L.O. Cwet<sup>2</sup>, O.M. Studenikina<sup>2</sup>, W.D. Sribna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>SI "National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine", Kyiv

**Objective:** to study the features of endothelial function in children with connective tissue dysplasia on the basis of blood chemistry values (L-arginine, the total value of nitrites and nitrates in the blood serum) and compare them with the level of key parameters of lipid metabolism and 25(OH)D<sub>3</sub> in blood serum.

**Materials and methods.** A general clinical examination of 57 children with signs of connective tissue dysplasia and without such signs was conducted on the basis of the inpatient clinic of the SI "National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine". The patients' complaints, objective status, general clinical instrumental examination data, biochemical values (L-arginine, total values of nitrites and nitrates in blood, lipid metabolism indicators and 25 (OH)D<sub>3</sub> in serum) were studied.

**Results.** Analysing the results obtained, it was found significantly increased nitrogen oxide by-products in the blood serum of children with signs of connective tissue dysplasia as compared to the children without such signs. It was revealed that in children with signs of connective tissue dysplasia the associated metabolic disorders of lipid and nitrogen oxide metabolism develop, which caused the development of endothelial dysfunction.

**Conclusions.** In children with signs of connective tissue dysplasia, there is a tendency to decreased atherogenic β-lipoprotein levels in blood serum; substantially increased values of L-arginine and nitric oxide in blood serum. The vitamin D<sub>3</sub> level is significantly reduced in both study groups that requires further research to determine the feasibility of administration of the pharmacological drugs of this vitamin in order to correct endothelial dysfunction in children with connective tissue dysplasia.

**Key words:** children, vascular disorders, connective tissue dysplasia, nitric oxide, L-arginine, vitamin D<sub>3</sub>.

**Роль дисфункції ендотелію в формуванні серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини**

**О.А. Ошлянська<sup>1</sup>, Ю.Ю. Гиндич<sup>2</sup>, Л.О. Цвет<sup>2</sup>, О.М. Студенікіна<sup>2</sup>, В.Д. Срібна<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ<sup>2</sup>ГУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», г. Київ

**Цель** — изучить особенности эндотелиальной функции у детей с признаками дисплазии соединительной ткани посредством исследования биохимических показателей крови (L-аргинина, суммарного количества нитритов и нитратов крови) и сравнить их с уровнем основных показателей липидного обмена и 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

**Пациенты и методы.** Проведено общеклиническое обследование 57 детей с признаками дисплазии соединительной ткани и без таких признаков на базе стационара клиники ГУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Проанализированы жалобы больных, изучен объективный статус, данные общеклинических инструментальных методов обследования, проанализированы биохимические показатели (L-аргинин, суммарное количество нитритов и нитратов в крови, показатели липидного обмена и 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови).

**Результаты.** Анализ полученных результатов показал вероятное повышение содержания продуктов обмена оксида азота в сыворотке крови детей с признаками дисплазии соединительной ткани в сравнении с детьми без таких признаков. Вывявлено, что у детей с признаками дисплазии соединительной ткани развиваются сочетанные метаболические нарушения липидного обмена и обмена оксида азота, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции.

**Выводы.** У детей с признаками дисплазии соединительной ткани наблюдается тенденция к уменьшению содержания атерогенных β-липопротеидов в сыворотке крови; значительно повышенные значения содержания L-аргинина и оксида азота в сыворотке крови. Содержание витамина D<sub>3</sub> значительно снижено в обеих группах наблюдения, что требует дальнейших исследований для изучения целесообразности назначения его препаратов с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у детей с признаками дисплазии соединительной ткани.

**Ключевые слова:** дети, сосудистые нарушения, дисплазия соединительной ткани, оксид азота, L-аргинин, витамин D<sub>3</sub>.

**Д**исплазія сполучної тканини (ДСТ) є генетично детермінованим порушенням, що характеризується дефектами волокнистих структур та основної речовини сполучної тканини (СТ). Це призводить до розладів гомеостазу та морфофункціональних порушень вісцеральних і локомоторних органів. Порушення СТ є причиною ускладненого перебігу захворювань різних органів і систем, причому в більшості пацієнтів спостерігаються зміни серцево-судинної системи, обумовлені змінами еластичності судинної стінки.

Дослідження останніх років переконливо показали, що судинний ендотелій є важливою тканинною регулюючою системою організму людини [6]. Як відомо, ендотелій являє собою одношаровий пласт плоских клітин мезенхімального походження на внутрішній поверхні всіх органів серцево-судинної системи (кровоносних і лімфатичних судин, порожнин серця, синусів селезінки і лімфатичних вузлів), який відділяє циркулюючу кров від оточуючих тканин. Якщо у великих судинах ендотелій є лише складовою стінки, то в судинах мікроциркуляторного русла він виконує не лише бар'єрні, але й зв'язувальні функції між кров'ю або лімфою та інтерстиціальною рідиною. Саме на цій межі відбувається та регулюється ендотелієм обмін речовин між кров'ю й тканинами організму.

Ендотелій синтезує велику кількість біологічно активних речовин (БАР), які відіграють важливу роль у багатьох процесах як у нормі, так і за патології (гемодинаміки, гемостазу, імунних реакцій, регенерації тощо) [15].

У фізіологічних умовах активація клітин ендотелію посилює синтез речовин, які викликають розслаблення гладеньких м'язів судинної стінки. Найважливішу роль у цьому процесі відіграє ендотеліальний фактор релаксації — оксид азоту (NO), що регулює активність і послідовність запуску всіх інших БАР [8, 11].

У нормально функціонуючому ендотелії низькі рівні NO здатні підтримувати кровоносні судини у стані дилатації [3]. Це відбувається завдяки тому, що в організмі людини NO постійно утворюється шляхом ферментативного окислення L-аргініну під дією подібних до цитохрому P-450 протеїнів, так званих, NO-синтаз. Останні приєднують молекулярний кисень до кінцевого атома азоту в гуанідиновій групі L-аргініну [9]. Синтезована молекула NO завдяки неспареному електрону на зовнішній орбіті є не лише активним вільним радикалом [23], але й унікальним вто-

ринним месенджером, що виконує власні функції вже в досить низьких концентраціях, потім швидко окислюється до стабільних метаболітів (нітритів (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) та нітратів (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)), які вже виводяться з організму. Оскільки сама молекула NO є нестабільною, NO-синтезуюча функція ендотелію найбільш уразлива під дією несприятливих факторів навколишнього середовища.

Вплив різних зовнішніх факторів призводить до порушення функцій ендотелію, унаслідок чого порушується судинний тонус і тромбоутворення [12]. Під дією будь-яких шкідливих факторів (механічного пошкодження, інфекційних агентів, токсичних речовин, що утворюються в разі порушення обміну речовин, радіаційного випромінювання тощо) розвивається дисфункція ендотелію, що різко змінює направленість його функцій: більшою мірою утворюються вазоконстриктори і коагулянти [16]. У таких випадках сприятлива дія молекули NO нівелюється і поступається місцем токсичній дії як самого NO, так і інших БАР пошкодженого ендотелію, розвивається надмірний спазм судин, який не усувається навіть їх денервацією [4, 18].

Ендотеліальна дисфункція в сучасному розумінні є складною системою порушень компенсаторно-приспосувальних реакцій [10].

Функціональна перебудова ендотелію під впливом патологічних факторів відбувається в кілька етапів: підвищення синтетичної активності клітин ендотелію; порушення балансу між секрецією факторів, що регулюють тонус судин, систему гемостазу, процеси міжклітинної взаємодії (порушується бар'єрна функція ендотелію та підвищується його проникливість); виснаження ендотелію і подальше уповільнення процесів регенерації та загибель його клітин [2, 17].

У разі порушення структури ендотелію знову змінюється спектр БАР, які він виділяє, що негативно впливає на функціонування серцево-судинної системи.

Оскільки клітини ендотелію першими зустрічаються з вільними радикалами кисню й азоту, молекулами холестерину і глюкози, протидіють високому гідростатичному тиску, то вони першими й ушкоджуються при цукровому діабеті, гіперхолестеринемії, артеріальній гіпертензії, унаслідок дії радіаційного випромінювання тощо [1, 5, 7, 19–21].

Зазвичай порушення функції ендотелію вивчають за показниками стабільних метаболітів NO у біологічних рідинах організму люди-

ни, тому що сама молекула NO є нестійкою [14, 22].

За несприятливих для організму умов (гіпоксії, радіаційного опромінення, порушення обміну речовин та ін.) ендотеліальна дисфункція ініціює багато патогенетично близьких патологічних процесів (атеросклероз, гіпертонічну хворобу, інсульт, інфаркт, легенево-гіпертензію, дилатаційну кардіоміопатію, гіперліпідемію, цукровий діабет тощо) [4, 18].

Серед важливих несприятливих чинників навколишнього середовища, які також негативно впливають на судинний тонус, є недостатня насиченість організму вітамінами, передусім вітаміном D. За деякими даними [13], вітамін D є одним з основних регуляторів процесів формування скелету, мінералізації тканин, впливає на органічну матрицю органів, представлену колагеновими структурами, що є основою судинної стінки, таким чином, відіграє важливу роль у розвитку порушень судинного тонусу. Проте його потенційна роль у розвитку ендотеліальної дисфункції ще не вивчена.

**Мета** дослідження — вивчити особливості ендотеліальної функції у дітей з ознаками ДСТ шляхом дослідження біохімічних показників крові (L-аргініну, сумарної кількості нітритів та нітратів у крові) та зіставити їх із рівнем провідних показників ліпідного обміну та 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено загальноклінічне, інструментальне обстеження та додаткове біохімічне дослідження у 57 дітей віком 10–17 років із зони підвищеного радіаційного контролю на базі дитячого ендокринологічного відділення клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Серед обстежених було 33 дитини з ознаками ДСТ та 24 дитини без таких ознак, середній вік обстежених становив відповідно  $13,17 \pm 0,31$  року та  $13,46 \pm 0,31$  року.

До дослідження залучено пацієнтів, у яких на момент обстеження не було клінічних, інструментальних та лабораторних ознак ураження серцево-судинної системи, гострих респіраторних вірусних інфекцій або загострення іншої хронічної соматичної патології, яка б могла вплинути на зазначені показники.

Під час додаткового біохімічного дослідження визначено вільний L-аргінін, вміст NO, рівень 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові. Вміст вільного L-аргініну визначено спектрофотометрич-

ним методом Сакагучі. Для розрахунку вмісту аргініну в сироватці крові використано калібрувальний графік [5]. NO визначено за сумарною кількістю нітритів та нітратів спектрофотометричним методом із попередньою депротейнізацією. Вміст метаболітів NO визначено також за калібрувальним графіком [7].

Досліджувані показники проаналізовано з використанням параметричних методів статистичного аналізу в пакеті Microsoft Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз спектра супутньої патології в обстежених дітей за даними історій хвороби та амбулаторних карт пацієнтів виявив, що вегетативна дисфункція відмічалася у 10 (21,74%) дітей з ознаками ДСТ проти 4 дітей без таких ознак (16,66%).

Ураження щитоподібної залози загалом відмічалася у 39 (84,78%) дітей з ознаками ДСТ (вузловий зоб — у 3 пацієнтів, нетоксичний дифузний зоб 1А ст. — у 35 дітей, 2 ст. — у 2 обстежених, хронічний аутоімунний тиреоїдит — у 17 пацієнтів), а також у 17 (70,83%) дітей без таких ознак (нетоксичний дифузний зоб 1А ст. — у 14 пацієнтів, 2 ст. — в 1 обстеженого, хронічний аутоімунний тиреоїдит — у 4 пацієнтів).

Порушення толерантності до вуглеводів та передчасний статевий розвиток виявлялися у 2 дітей з ознаками ДСТ та в 1 дитини без таких ознак (інсулінорезистентність — у 10 та 5 обстежених відповідно, дисфункція гіпоталамусу — у 15 та 9 дітей). За наявності ознак ДСТ ожиріння I ст. спостерігалось лише в 4 дітей, II ст. — у 9 обстежених, передожиріння — в 1 дитини. Без наявності ознак ДСТ ожиріння II ст. відмічалось у 5 дітей, III ст. — в 1 обстеженого, передожиріння — у 2 дітей, надлишкова вага — у 2 пацієнтів. Хронічний гастрит та гастродуоденіт у стадії ремісії виявлявся у 12 дітей з ознаками ДСТ та у 4 пацієнтів без таких ознак.

Аналіз результатів загального аналізу крові показав анемію у 3 дітей з ознаками ДСТ та в 1 дитини без таких ознак. Середнє значення вмісту еритроцитів у сироватці крові становило  $(4,95 \pm 0,05) \times 10^{12}/л$  у дітей з ознаками ДСТ та  $(5,05 \pm 0,07) \times 10^{12}/л$  у дітей без таких ознак; вміст гемоглобіну —  $141,4 \pm 1,62$  г/л та  $142,17 \pm 2,32$  г/л відповідно. Не виявлено змін вмісту тромбоцитів, лейкоцитів та змін у лейкоцитарній формулі обстежених дітей, а також не встановлено підвищення ШОЕ.

Таблиця 1

**Окремі показники ліпідного обміну та вмісту вітаміну D у сироватці крові дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини та без таких ознак, M±m**

| Показник                     | Значення показника в групах дітей |                |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|                              | з ДСТ (n=46)                      | без ДСТ (n=24) |
| Тригліцериди, од/л           | 1,22±0,16                         | 1,26±0,11      |
| Холестерин, ммоль/л          | 4,25±0,11                         | 4,24±0,19      |
| β-ліпопротеїди, од/л         | 31,22±1,07*                       | 36,12±2,55     |
| 25(ОН)D <sub>3</sub> , нг/мл | 24,24±1,6*                        | 13,97±1,11     |

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ознак ДСТ (p≤0,1).

Таблиця 2

**Провідні показники системи NO/L-аргініну в сироватці крові дітей з ознаками ДСТ і без таких ознак, M±m**

| Показник            | Значення показника в групах дітей |                |
|---------------------|-----------------------------------|----------------|
|                     | з ДСТ (n=33)                      | без ДСТ (n=12) |
| L-аргінін, мкмоль/л | 240,13±10,62                      | 225,96±14,89*  |
| NO, мкмоль/л        | 9,56±6,47                         | 6,47±1,43*     |
| L-аргінін/NO        | 25,12                             | 34,92          |

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

У 35 (76%) дітей з ознаками ДСТ відмічалися зміни на ЕКГ (проти 16 (66,6%) дітей без таких ознак). Серед них у 20 (43,48%) обстежених з ознаками ДСТ спостерігалися помірні метаболічні порушення міокарда (за відсутності таких ознак – у 9 (37,5%) дітей).

Серед обстежених дітей з ознаками ДСТ під час кардіоінтервалографії в 39 (84,78%) пацієнтів виявлялися порушення ритму та провідності, а також обмінні порушення міокарда, тоді як серед дітей без таких ознак порушення відмічалися лише у 18 (75%) випадках.

В обстежених дітей з ознаками ДСТ та без таких ознак оцінено значення провідних показників ліпідного спектра крові (табл. 1).

Аналіз отриманих результатів показав, що в дітей з ознаками ДСТ спостерігалася тенденція до зменшення вмісту β-ліпопротеїдів у сироватці крові, що може приводити до атерогенезу та зростання жорсткості судинної стінки. Проведений кореляційний аналіз виявив зворотний взаємозв'язок між вмістом тригліцеридів у сироватці крові та ожирінням у дітей (r=-0,68). У дітей з порушенням функції щитоподібної залози вміст β-ліпопротеїдів відповідав 33,21±1,81 од/л, що суттєво не відрізнялося від середніх значень.

Серед 15 дітей з мінімальним вмістом β-ліпопротеїдів у сироватці крові (21,84±0,68 од/л) клінічні прояви судинних порушень відмічалися в 13 (86,6%) випадках, зміни на ЕКГ – у 10

(66,6%) обстежених, зміни кардіоінтервалографії – у 12 (80%) пацієнтів. Більшість із них (11 дітей) мали ознаки ДСТ.

За даними табл. 1, вміст вітаміну D у сироватці крові обстежених був нижчим у дітей без ознак ДСТ, що можна пояснити попереднім призначенням профілактичних курсів вітаміну D і дотриманням дієти з підвищеним його вмістом у 25 (54,35%) дітей з ознаками ДСТ. Лише в 6 (13%) обстежених дітей з ДСТ відмічалися близькі до норми значення вітаміну D у сироватці крові.

Серед дітей з ознаками ДСТ та недостатністю або дефіцитом вітаміну D прояви анемії спостерігалися у 2 пацієнтів, порушення функції щитоподібної залози – у 35 дітей, хронічна гастроентерологічна патологія – у 10 обстежених. Тоді як за відсутності ознак ДСТ прояви анемії відмічалися в 1 дитини, порушення функції щитоподібної залози – у 13 пацієнтів, хронічна гастроентерологічна патологія – у 3 обстежених.

Для оцінки ступеня ризику розвитку ендотеліальної дисфункції проаналізовано показники системи NO та L-аргініну в сироватці крові дітей з ознаками ДСТ та без таких ознак (табл. 2).

Аналіз отриманих результатів засвідчив вірогідне підвищення вмісту продуктів обміну NO в сироватці крові дітей з ознаками ДСТ порівняно з дітьми без таких ознак, що свідчило про зростання ризику розвитку ендотеліальної дисфункції та асоційованих із нею порушень при ДСТ.

Найгірші показники L-аргініну (164±20,91 мкмоль/л) та NO (5,36±1,11) відмічалися в дітей з хронічним тиреоїдитом.

У дітей з клінічними проявами судинних порушень та змінами на ЕКГ та кардіоінтервалографії за наявності ознак ДСТ вміст NO у сироватці крові дорівнював 11,72±1,24, L-аргініну – 222,2±16,91 (проти 5,57±1,5 та 209,21±12,46 відповідно в дітей без ознак ДСТ), що свідчило про важливе значення компенсаторної вазодилатації для уникнення тканинної гіпоксії в дітей з ураженнями серцево-судинної системи.

Найбільш показовим щодо виявлення порушень у системі L-аргінін/NO був показник співвідношення L-аргінін/NO, який суттєво зменшувався в дітей з ознаками ДСТ. Найменші його значення (18,95) спостерігалися в пацієнтів з ожирінням та хронічними захворюваннями щитоподібної залози.

Проведений кореляційний аналіз виявив зворотний взаємозв'язок в обстежених дітей між ожирінням і вмістом сумарних нітратів та нітритів ( $r=-0,83$ ), що свідчило про те, що ожиріння є незалежним негативним чинником, який призводить до розвитку судинних порушень. У дітей з ожирінням (незалежно від наявності ознак ДСТ) вміст L-аргініну в сироватці крові дорівнює  $181,97 \pm 19,24$  мкмоль/л, NO –  $7,56 \pm 0,6$  мкмоль/л. Отримані результати свідчили про те, що зростання маркерів ендотеліальної дисфункції в дітей з ознаками ДСТ та ожирінням на початкових етапах можна розцінювати як компенсаторний механізм підтримання кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла. Порушення з боку щитоподібної залози не впливали на підвищення маркерів ендотеліальної дисфункції в крові.

Аналіз виявив щільний кореляційний зв'язок між кількістю еритроцитів і вмістом NO в сироватці крові ( $r=-0,81$ ), вмістом гемоглобіну і сумарною кількістю нітритів та нітратів ( $r=-0,94$ ), що підтвердило важливий негативний вплив циркуляторної гіпоксії на прояв та вираженість ендотеліальної дисфункції.

Кореляційний аналіз показав взаємозалежність показників ліпідного обміну та маркерів ендотеліальної дисфункції: L-аргініну та рівня тригліцеридів ( $r=0,88$ ), холестерину ( $r=-0,82$ ); вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $r=-0,64$ ) у сироватці крові. Таким чином, можна припустити, що в разі дисліпідемії за рахунок підвищення проникності ліпідів через судинну стінку остання здатна змінювати власну структуру, унаслідок чого відбувається викид БАР та розвиток ендотеліальної дисфункції.

Кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції та вмістом вітаміну D не встановив достовірного взаємозв'язку. У всіх дітей з мінімальним вмістом вітаміну D у сироватці крові відмічалися прояви вегетативних порушень.

Потребує подальших досліджень доцільність призначення його препаратів для корекції ендотеліальної дисфункції та попередження розвитку патології серцево-судинної системи в дітей з ДСТ.

Таким чином, у дітей з ознаками ДСТ розвивалися сполучені метаболічні порушення ліпідного обміну та обміну NO, які приводили до розвитку ендотеліальної дисфункції та вегетативних порушень.

## Висновки

Аналіз провідних показників ліпідного обміну (холестерину, тригліцеридів) показав, що в дітей з ознаками ДСТ вони значно не змінювалися, проте спостерігалася тенденція до зменшення вмісту атерогенних  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові.

У дітей з ознаками ДСТ відмічалися суттєво вищі значення вмісту L-аргініну та NO в сироватці крові, підвищення яких корелювали зі ступенем анемії, порушеннями ліпідного обміну та ожирінням.

Вміст вітаміну D був значно зменшеним в обох групах спостереження, що потребує подальших досліджень для визначення доцільності призначення його препаратів із метою корекції ендотеліальної дисфункції в дітей з ознаками ДСТ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак ОЯ, Кравченко НА. (2005). Роль ренин-ангіотензинової системи в ремоделюванні серця і судов. Укр. терапевт. журн. 2: 89–97.
2. Бродовская ТО. (2008). К характеристике эндотелиальной дисфункции и ремоделювания сердца у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, страдающих гипертонической и ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук 14.00.06. Екатеринбург: 29.
3. Воронина ЛП. (2011). Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия. Сибирск. мед. журн. 3: 29–31.
4. Горшунова НК, Мадер СС. (2010). Особенности развития эндотелиальной дисфункции при старении и артериальной гипертензии. Клин. геронтология. 16; 9/10: 21–22.
5. Коренман ИИ. (1975). Фотометрический анализ. Методы определения органическим соединением. Москва: Химия: 80.
6. Коркушко ОВ, Лишневская ВЮ. (2003). Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы. Кровообіг та гемостаз. 2: 4–15.
7. Кучеренко АГ, Маткеритов ДА, Марков ХМ. (2002). Оксид азота при хроническом гломерулонефрите у детей. Педиатрия. 2: 17–20.
8. Лобанок ЛМ, Лукша НР. (2002). Влияние гипоксии и аноксии на эндотелий-зависимые дилаторные реакции аорты крыс, подвергнутых воздействию низкоинтенсивных  $\gamma$ -излучений. Радиационная биология. Радиозекология. 42; 2: 498–502.
9. Марков ХМ. (2005). Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. Кардиология. 12: 62–71.
10. Смирнов ИЕ, Шакина ЛД, Ровенская ЮВ. (2010). Эндотелиальная дисфункция при гипоксических поражениях мозга у детей. Рос. педиатрический журнал. 4: 32–37.
11. Ткаченко ММ, Яроцький ВВ, Сагач ВФ та ін. (2003). Особливості електричних реакцій ендотеліальних клітин аорти щурів після загального  $\gamma$ -опромінення дозою 1 Гр. Журн. АМН України. 9; 3: 549–555/
12. Gamboa A, Abraham R et al. (2005). Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipiridamole. Stroke. 36: 2170–2175.
13. Hartley M, Hoare S, Lithander FE (2015, Feb. 10). Comparing the effects of sun exposure and vitamin D supplementation on vitamin D insufficiency, and immune and cardio-metabolic function: the Sun Exposure and Vitamin D Supplementation (SEDS) Study. BMC Public Health. 15:115. doi: 10.1186/s12889-015-1461-7.
14. Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. (1999). Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. J. Cardiovasc. Pharmacol. 34; 6: 879–886.



15. Inagami T, Naruse M, Hoover R. (1995). Endothelium as an endocrine organ. *Annu. Rev. Physiol.* 57: 171—189.
16. Jansson EA, Huang L, Malkey R et al. (2008). A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis. *Nat. Chem. Biol.* 4; 7: 411—417.
17. Korge P, Ping P, Weiss JN. (2008). Reactive oxygen species production in energized cardiac mitochondria during hypoxia/reoxygenation. Modulation by nitric oxide. *Circ. Res.* 103: 873—880.
18. Li BF, Liu YF, Cheng Y et al. (2010). Effect of inducible nitric oxide synthase on pancreas islet apoptosis in rats. 26; 1: 9—12.
19. Mori M. (2007, Jun.). Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. *J. Nutr.* 137: 1616S—1620S.
20. Pirogova YeA, Buzunov VA, Tsuprikov VA, Domashevska TYe. (2011). Epidemiological study of nontumor mortality in adult evacuees. Effects of low doses of ionizing radiation. *Environment and Health.* 1: 23—29.
21. Takahashi I, Ohishi W, Mettler FA et al. (2013). A report from the 2013 international workshop: radiation and cardiovascular disease, Hiroshima, Japan. *J. Radiol. Prot.* 33; 4: 869—880.
22. Tarpey MM, Fridovich I. (2001). Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide, and peroxy-nitrite. *Circ. Res.* 89: 224—236.
23. Vanhoutte PM. (1997). Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 18 (Suppl. E): 19—29.

**Сведения об авторах:**

**Ошлянская Елена Анатольевна** — д.мед.н., вед.н.с. отделения заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-20.

**Гиндич Юлия Юрьевна** — педиатр отделения КЭР и КП детям ПРР и КП ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121.

**Цвет Леся Алексеевна** — зав. отделения радиационной эндокринологии детского возраста ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121.

**Студеникина Ольга Николаевна** — зав. отделения КЭР и КП детям ПРР и КП ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121.

**Срибна Валентина Дмитриевна** — педиатр отделения КЭР и КП детям ПРР и КП ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121.

Статья поступила в редакцию 07.06.2018 г.; принята в печать 16.09.2018 г.



**Main topics:**

**Abstract submission deadline:**  
**December 31st 2018**

- Interventions which matter
- Environmental toxicants and reproduction
- The challenge of IUGR fetus and newborn
- The origins of neurodevelopmental disease
- Obesity and its impact on maternal infant health
- Nutrition and early feeding in perinatal period
- Prevention of major obstetric syndromes
- Neonatal intensive care

**More information:** <https://www.mcascientificevents.eu/worldmfnm>

УДК 616.248-053]: 577.214+612.112

В.М. Дудник, О.В. Булашенко, О.В. Куцак

## Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми в дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактора NF-κB та інтерлейкінів 4, 6 у сироватці крові (огляд літератури)

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):104-107; doi 10.15574/PP.2018.75.104

В огляді літератури розглянуто роботи про патогенетичні механізми прозапального (ІЛ-6), протизапального (ІЛ-4) інтерлейкінів та ядерно-транскрипційного фактора (ЯТФ) NF-κB у дітей, що свідчить про провідну роль їх взаємодії в регуляції активності хронічного запального процесу низької інтенсивності, якою є бронхіальна астма. На нашу думку, вивчення та аналіз сучасних літературних джерел дасть змогу уточнити патогенетичні особливості розвитку та контролю бронхіальної астми, формування клінічного перебігу захворювання, розробити ряд заходів щодо попередження цієї патології та сприяти адекватній терапії, що, своєю чергою, приведе до зменшення медикаментозного навантаження на дитячий організм.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, ядерно-транскрипційний фактор (NF-κB), інтерлейкіни 4, 6.

### Pathogenetic features of the bronchial asthma control in school-aged children, depending upon the nuclear transcription factor NF-κB and interleukins 4, 6 serum levels (a literature review)

V.M. Dudnyk, O.V. Bulavenko, O.V. Kutsak

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

In a literature review describes the works that deal with the pathogenetic mechanisms of proinflammatory (IL-6), anti-inflammatory (IL-4) interleukins and nuclear transcription factor (NF-κB) in children, which give evidences of the leading role of their interaction in the activity regulation of low-intensity chronic inflammatory process that is bronchial asthma. In our opinion, the study and analysis of current literature sources will clarify the pathogenetic features of the bronchial asthma development and control, clinical course formation, development of a variety of measures to prevent this pathology and contribute toward the adequate therapy that, in turn, will lead to a drug load reduction on the children's body.

**Key words:** bronchial asthma, children, nuclear transcription factor (NF-κB), interleukins 4, 6.

### Патогенетические особенности контроля бронхиальной астмы у детей школьного возраста в зависимости от содержания ядерно-транскрипционного фактора NF-κB и интерлейкинов 4, 6 в сыворотке крови (обзор литературы)

В.М. Дудник, О.В. Булашенко, О.В. Куцак

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

В обзоре литературы рассмотрены работы о патогенетических механизмах провоспалительного (ИЛ-6), противовоспалительного (ИЛ-4) интерлейкина и ядерно-транскрипционного фактора (ЯТФ) NF-κB у детей, что свидетельствует о ведущей роли их взаимодействия в регуляции активности хронического воспалительного процесса низкой интенсивности, которой является бронхиальная астма. По нашему мнению, изучение и анализ современных литературных источников позволяет уточнить патогенетические особенности развития и контроля бронхиальной астмы, формирования клинического течения заболевания, разработать ряд мероприятий по предупреждению этой патологии и способствовать адекватной терапии, что, в свою очередь, приведет к уменьшению медикаментозной нагрузки на детский организм.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ядерно-транскрипционный фактор (NF-κB), интерлейкины 4, 6.

### Вступ

Проблема алергічних захворювань у дітей є надзвичайно актуальною через медико-соціальну значущість. За оцінками Всесвітньої організації алергії (WAO), поширеність алергії становить 10–40% [25]. Згідно з прогнозом Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ, 2016), до 2025 р. хронічні алергічні захворювання спостерігатимуться у 50% населення Європейського Союзу [21, 30].

Слід зазначити, що формування бронхіальної астми (БА) як хронічного запального процесу відбувається в дітей за наявності генетично детермінованої атопії та бронхіальної гіперчутливості [8, 17]. Алергічні захворювання роз-

виваються внаслідок дисрегуляції та дисбалансу вродженої та адаптивної імунної відповіді, що порушується у хворих дітей з БА [8, 17]. У патогенезі атопічних захворювань відмічається генетично-середовищна взаємодія, при цьому здійснюється взаємний вплив поліморфних варіантів генів та факторів зовнішнього середовища, а також суттєвий вплив імунної системи на розвиток БА [17].

Вивчення сучасних механізмів розвитку та патогенезу БА дасть змогу визначити предиктори формування БА в дітей, а це, своєю чергою, допоможе встановити вірогідність її виникнення та провести ранню діагностику захворювання [19]. Таким чином, аналіз числен-

них досліджень щодо факторів ризику БА в дітей свідчить про багатофакторність і відсутність надійних монопредикторів розвитку захворювання. Це ускладнює прогнозування виникнення БА, а суперечливість існуючих даних вказує на необхідність проведення подальших наукових досліджень щодо вивчення особливостей формування цієї патології в дітей [1, 3, 10].

Науковці зазначають, що БА являє собою типовий спосіб реалізації різнобічних патогенетичних процесів, активованих факторами зовнішнього середовища при взаємодії з генами-кандидатами атопії [15]. Слід зауважити, що генетична схильність до алергії може реалізовуватися не лише на етапі імунної регуляції (безпосередньо включає прозапальні цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-6, ядерно-транскрипційний фактор – ЯТФ NF-κB), а також підвищує проникність слизових оболонок до алергенів, гіперпродукцію медіаторів алергії [17].

### Обговорення

Таким чином, розглядаючи етіологічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми, можна згадати біологічні елементи імунітету. Цитокіни – клас біологічно активних невеликих пептидів та білків (8–30 кДа), що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи стимуляцію або пригнічення росту клітин, диференціацію, функціональну активність й апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах та відповідь на патологічні дії [9, 28]. Цитокіни активні в дуже низьких концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію зі специфічним рецептором, локалізованим на клітинній мембрані [21, 25]. Сукупність цитокінів, що вивільняються під час реалізації імунної відповіді, складає так званий «цитокіновий каскад» [20, 27].

Групування цитокінів за механізмом біологічної дії дає змогу розподілити їх на такі групи:

- прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-1β), фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α));
- протизапальні, що обмежують розвиток запалення (ІЛ-4);
- регулятори клітинного та гуморального імунітету – природного або специфічного, що мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні) [5, 12].

Умовно виділяють цитокіни першого покоління (так звані доімунні цитокіни), що проду-

куються клітинами природженої резистентності, і цитокіни другого покоління – продукти секреторної активності імунокомпетентних клітин [29]. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів першого покоління (ІЛ-1β і ІЛ-6), які індукують біосинтез ІЛ-2, що виступає у ролі центрального регуляторного цитокіну, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інтерферону (цитокінів другого покоління) [24].

Своєю чергою, вивільнені цитокіни другого покоління чинять коригувальний вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії дає змогу залучити до імунної відповіді постійно зростаючу кількість клітин [21]. Цитокіни виявляють свою дію шляхом впливу на рецептори мембран клітин-мішеней. У процесі росту і диференціювання клітин крові, а також під час імунної відповіді відбувається модуляція (індукція, посилення, послаблення) експресії цитокінових рецепторів, у зв'язку з чим на різних стадіях змінюється чутливість клітин-мішеней до дії певних цитокінів [21, 27]. Модуляторами експресії таких рецепторів часто слугують самі цитокіни, причому в деяких випадках цитокіни здатні змінювати експресію власного рецептора.

З літературних джерел відомо, що на початку запальних процесів зростає рівень як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, а пізніше найчастіше вміст у крові прозапальних цитокінів може знижуватися, що свідчить про порушення рівноваги між про- та протизапальними цитокінами. Патогенетичний баланс між про- та протизапальними цитокінами має вирішальне значення у визначенні перебігу хвороби [5, 14, 23]. Саме баланс прозапальних та протизапальних цитокінів впливає на клінічну картину, перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми [2, 29].

Збільшення продукції прозапальних цитокінів чи дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграє важливу роль у патогенезі БА за рахунок посилення агрегації лейкоцитів до судинного епітелію, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокінопосередкованого ураження легень [22, 27].

Цитокіни мають вагоме значення в патогенезі розвитку атопічної БА в дітей. Відповідно до існуючого підходу до патогенезу БА останню розглядають як генетично детерміноване захворювання з імунним та неімунним механізмами розвитку гіперчутливості бронхів. Під час

активації імункомпетентних клітин продукується значна кількість про- та протизапальних цитокінів, що є медіаторами запальної реакції та/або підсилюють чи лімітують її [20, 22]. Цитокіни спричиняють розвиток пізньої фази алергічної відповіді, що виявляється хронічним запаленням. Їх функції багато в чому взаємозалежні, але про перебіг запального процесу можна робити висновок з огляду на рівень як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, що відіграють провідну роль у його розвитку. До найбільш виражених цитокінів належать ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13 та інші, які посилюють запальну реакцію [14].

Одними з найважливіших медіаторів гострої фази запалення є ІЛ-6. За різноманітням клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним із найбільш активних цитокінів, що беруть участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції [2, 10]. ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також клітинами, які не є імуніцитами [3, 11].

З наведеного вище, цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі БА, а також є лігандами ЯТФ NF-κB [13].

На сьогодні встановлено ключову роль ЯТФ NF-κB у патогенезі багатьох захворювань [13, 20, 22]. Слід зазначити, що очевидним є генетично зумовлена активність клітин імунної відповіді та медіаторів запалення в сироватці крові, а також встановлено ключову роль цього фактора в патогенезі atopічної БА [6]. Пригнічення активації NF-κB розглядають як важливу стратегію для терапевтичних впливів. Слід зазначити, що пригнічення NF-κB може як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки цей фактор призводить до експресії ряду молекул, що сприяють виживанню клітин [13, 23]. Подібні дослідження при БА в дітей, зокрема, визначення цитокінів та інших прозапальних молекул, експресія яких регулюється NF-κB, у літературних джерелах висвітлені поодинокі [7, 26, 32].

Ядерно-транскрипційні фактори регулюють експресію білків, характерних для розвитку та перебігу БА, у тому числі інтерлейкінів, IgE, а також проліферацію ключових клітин БА — еозинофілів, В-лімфоцитів, Т-хелперів. До теперішнього часу роль багатьох факторів ідентифікована, однак внесок деяких елементів цих транскрипційних факторів у розвитку

і перебігу БА вивчені недостатньою, особливо в дітей [12].

Вважається, що NF-κB може активуватися великою кількістю внутрішньоклітинних шляхів, індукованих запальними цитокінами, окисленими ліпідами, факторами, присутніми в атероматозних бляшках, що призводить до запуску наступної швидкої активації безлічі генів, що робить NF-κB основним елементом фізіологічних та патологічних процесів [27]. Родина ЯТФ NF-κB регулює різноманітні біологічні процеси, зокрема, численні аспекти функціонування імунної системи [21, 28].

Визначено, що NF-κB стимулює експресію генів-мішеней, які опосередковують клітинну проліферацію, забезпечують звільнення антимікробних молекул та цитокінів для активації імунної відповіді [26, 27]. Така властивість дає змогу NF-κB прямо чи опосередковано контролювати біологічно важливі функції клітині, у тому числі класичну імунну відповідь [19, 22].

Дослідженнями доведено, що NF-κB існує як мультигенне сімейство протеїнів, яке може формувати стабільні гомо- та гетеродімерні комплекси, що різняться ДНК-зв'язуючою специфічністю та активаційним транскрипційним потенціалом [19, 25, 31].

У клітинах наразі ідентифіковано 5 протеїнів: Rel A (p65), c-Rel, Rel B, NF-κB1 (p50 та його прекурсор p105), NF-κB2 (p52 та його прекурсор p100), які за трансактиваційним потенціалом можна розділити на два класи [18, 19]. До першого класу належать NF-κB1 (p50/p105) та NF-κB2 (p52/p100), до другого — Rel A (p65), Rel B та C-Rel.

Відомо, що ЯТФ NF-κB відіграє важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, запальних та аутоімунних реакціях, оскільки він регулює експресію генів, залучених до цих процесів [4, 7].

Сигнальні каскади активації NF-κB розділяють на канонічний (класичний) та неканонічний (альтернативний) шляхи. За класичним сигнальним шляхом NF-κB активується прозапальними цитокінами, патоген-асоційованими молекулами, антигенними рецепторами, генотоксичними агентами, радіацією [4, 7, 32], що призводить до збільшення транскрипції генів, які кодують хемокіни, цитокіни, молекули адгезії, інгібітори та медіатори апоптозу.

Альтернативний сигнальний каскад ініціюється набором цитокінів суперсімейства ФНП — лімфотоксином b (LTβ), фактором активації В-клітин (BAFF), CD40 лігандами, під дією

вірусів (вірус Т-клітинної лейкемії людини) [20, 22, 29].

Активация неканонічного сигнального шляху NF-κB залучає різні сигнальні молекули та призводить до переважної активації дімеру p52/RelB [2, 9, 27]. Активний дімер NF-κB транслокується до ядра та активує експресію генів, які беруть участь у підтримці та розвитку патологічного процесу, а також дозрівання та виживання В-клітин [12, 17, 27].

Результати досліджень останніх десятиліть дозволяють розглядати ЯТФ NF-κB як самостійний інтерфейс між факторами зовнішнього та внутрішнього середовища, а також регулювальним внутрішньоклітинним метаболізмом [14]. Слід зазначити, що БА — це захворювання, в основі якого лежить хронічне, алергічне запалення бронхів за участю ряду

клітин та медіаторів запалення. Розвиток БА відбувається внаслідок дисрегуляції та дисбалансу вродженої та адаптивної імунної відповіді, яка порушується у хворих дітей [16, 25, 32].

Наукові дослідники та вчені наголошують на необхідності визначення патогенетичних механізмів розвитку БА в дітей шкільного віку, форми захворювання, тяжкості перебігу, особливостей контролю та клініко-патогенетичних варіантів захворювання [26].

## Висновки

Перспективно для вирішення можливості досягнення контролю захворювання є визначення комплексу факторів, що впливають на нього, серед яких вагоме значення має аналіз вмісту NF-κB та IL-4, IL-6.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин ИИ, Тюменцева ЕС. (2010). Генетика атопических болезней у детей. Вестник Российской академии медицинских наук. 4: 15—22.
2. Блюм НЕ, Антонов АР, Асадуллина РР и др. (2016). Рос. мед. журн. 14 (22): 34—39.
3. Геппе НА. (2013). Бронхиальная астма у детей: вопросы дефиниций и тактики ведения. Фарматека. 1: 61—66.
4. Головач ИЮ. (2017). Ядерный фактор κB (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний. Рациональная фармакотерапия. 3: 46—51.
5. Горбась ВА, Сміян ОІ. (2015). Роль прозапального (IL-8) та протизапального (IL-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. Здоровье ребенка. Клінічна Педіатрія. 5 (20): 74—77.
6. Дудник ВМ, Куцак ОВ. (2018). Вміст інтерлейкінів 4 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Перинатологія та Педіатрія. 2 (74): 79—83.
7. Дудник ВМ, Куцак ОВ. (2018). Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF-κB в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Современная Педіатрія. 3 (91): 8—11.
8. Кривопустов СП. (2017). Патогенетичне значення блокаторів H1-рецепторів при поширених захворюваннях у дітей. Здоров'я України. 5: 11—18.
9. Крючко ТО, Вовк ЮА, Ткаченко ОЯ. (2012). Особенности манифестации и клинического течения атопической бронхиальной астмы у детей с генетическим полиморфизмом Toll-подобного рецептора 4. Перинатология и педиатрия. 4: 76—79.
10. Крючко ТО. (2013). Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей з обтяженим генетичним анамнезом. Здоров'я України. Педіатрія. 4: 41—49.
11. Лисенко СА, Кіркільєвський СІ. (2012). Зміни вмісту прозапальних цитокінів у крові хворих на рак легені під впливом спеціального лікування. Опухоли органів грудної порожнини. 8 (4): 22—26.
12. Майданник ВГ, Сміян ОІ. (2017). Бронхіальна астма у дітей. Навчальний посібник. Київ: 11—14.
13. Расин МС, Кайдашев ИП. (2014). Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы). Український медичний часопис. 1 (99): 17—21.
14. Серебренникова СН, Семинский ИЖ. (2013). Роль цитокинов в воспалительном процессе. Сиб. мед. журн. 6: 8—12.
15. Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2013). Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. Здоров'я України. 5: 12—13.
16. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. Бронхіальна астма у дітей. Наказ МОЗ України № 868 (2013).
17. Accordini S, Corsico AG, Braggion M et al. (2013). The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int Arch Allergy Immunol. 160: 93—101.
18. Burney PG, Hooper R. (2013). Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. Thorax. 66: 49—54.
19. Chung KF, Adcock IM. (2013). How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. Ann Am Thorac Soc. 10: S109—S117.
20. Chung KF, Barnes PJ. (2010). Cytokines in asthma. Thorax. 54: 825—857.
21. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 43: 343—373.
22. Erle DJ, Sheppard D. (2014, June). The cell biology of asthma. J Cell Biol. 205 (5): 621—631.
23. Ghazizadeh M. (2017). Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. J. Nippon. Med. Sch., 74 (1): 11—22.
24. Gibeon D, Menzies-Gow AN. (2012). Targeting Interleukins to Treat Severe Asthma. Expert Rev Resp Med. 6 (4): 423—429.
25. Global Asthma Network Global asthma report. (2014). Global burden of disease due to asthma. Retrieved from <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>. Accessed July 29, 2015.
26. Haldar P, Pavord I.D, Shaw DE et al. (2013). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 178: 218—224.
27. Holgate ST. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. Nat Med. 18: 673—683.
28. Idzerda RL, March CJ, Mosley B, Lyman SD, Bos TV, Gimpel SD, Din WS, Grabstein KH, Widmer MB, Park LS, Cosman D, Beckmann MP. (2012). Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. J. Exp. Med. 171: 861—873.
29. Lambrecht BN, Hammad HO. (2014). Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 134: 499—507.
30. Leung JM, Sin DD. (2013). Biomarkers in airway diseases. Canadian Respiratory Journal. 20 (3): 180—182.
31. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao X-Q, Gao P-S, Arinobu Y, Enomoto T, Kawai M, Sasaki S, Dake Y, Hamasaki N, Shirakawa T, Hopkin JM. (2010). Ile50Val variant of IL4R? upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. Nature Genetics. 19: 119—120.
32. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 67 (8): 976—997.

## 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.

**Булашенко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

**Куцак Олеся Владимировна** — аспирант каф. педіатрії №2 ВНМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 13.06.2018 г.; принята в печать 10.09.2018 г.

## 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 (титульной) 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 Хельсинской 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

**15 -16 ЛИСТОПАДА 2019**

Україна, Київ

**NOVEMBER 15 - 16, 2019**

Ukraine, Kyiv

II International congress

**RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS**

**ANTIBIOTIC**



**RESISTANCE**

Другий міжнародний конгрес

**РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ  
АНТИБІОТИКІВ У СУЧАСНОМУ СВІТІ**

Беременные женщины в древности носили украшения с гранатом,  
дабы роды прошли легко и без осложнений,  
а малыш увидел свет здоровым и выносливым...

Fe насыщает...  
оберегает...  
сохраняет...

Fe СУФЕР®  
Sufer®

для быстрого устранения  
дефицита железа  
при анемии беременных



 ЮРИЯ-ФАРМ



Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМОЗ України № ІА/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Склад. Діюча речовина: 1 мг речовини містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. В03А С02. Показання. Залізодефіцитні станки – при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоезином); – при нефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак переначення організму залізом (гемосидроз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. Побічна дія. Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,01 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезія; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіж, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в суглобах, набряк суглобів, мі'язовий біль, біль в кістках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тисня в грудях, слабкість, нездужання, бідність, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. Категорія відпуску. За рецептом.