

# Перинатология и Педиатрия

имени Е.М. Лукьяновой

3 (63) 2015

Наш подписной индекс 22811

9 771992 589002



## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Теперь ваши статьи доступны в международных базах:



# Перший подарунок малюкові

## безкоштовно кожній породіллі

у містах: Київ, Дніпропетровськ, Одеса, Херсон, Миколаїв, Запоріжжя, Житомир, Полтава



### Ви та ваш малюк

посібник для батьків

- Виховання після пологів
- Правила годування грудьми
- Зв'язок з матір'ю
- Догляд за немовлям
- Висококувалі
- Правила виховання приватну
- Рецепти для дітей
- від року до двох



Видання безкоштовне кожній породіллі



Це видання – про щастя. Завдяки рекомендаціям провідних українських фахівців у галузі неонатології, педіатрії, дитячої психології, які допомогли створити цей посібник, Ваше батьківство буде щасливим!  
Будьте здорові Ви та ваш малюк!

З повагою, автор проекту Ольга Масалітіна

[www.masalitina.com](http://www.masalitina.com)

звертайтеся за тел. 067-239-90-71

За підтримки:



а також:



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

**ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:** Антипкін Юрій Геннадійович

Академік НАН, НАМН України, д.м.н., професор, директор Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ

**ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА:** Омельченко Людмила Іванівна

д.м.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ

**НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:** Дронова Вікторія Леонідівна

д.м.н., ст.н.с., заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ

**Волосовець Олександр Петрович**

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

**ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:** Квашніна Людмила Вікторівна

д.м.н., професор, завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та перинатальних станів

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

**ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:** Бахтіярова Дана Олегівна

**ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:** Щербатих Володимир Станіславович

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

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

### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Аряев Микола Леонідович  
Банадига Наталія Василівна  
Бесєдін Віктор Михайлович  
Волосовець Олександр Петрович  
Гойда Ніна Григорівна  
Денисова Маргарита Федорівна  
Євтушенко Станіслав Костянтинівич  
Кирилова Людмила Григорівна  
Коренев Микола Михайлович

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

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

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

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

### ВИДАВЦІ

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

Атестовано Вищою атестаційною комісією України № 1-05/4 від 26.05.2010 р.

Адреса для листування: Україна, 04211, м.Київ-211, а/с 80,

E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua); [seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)

<http://med-expert.com.ua/>

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

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу – щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» Протокол № 7 від 24.09.2015 р.

Підписано до друку 25.09.2015 р.

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

Загальний наклад 8000 прим. Зам. №28.09/01 від 28.09.2015

Видруковано у друкарні «Аврора-принт».

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи: А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

м. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44

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

Передплатний індекс 22811

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

**Журнал «Перинатологія та Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:** «Джерело», РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services. Статтям журналу «Перинатологія та Педіатрія» надається DOI

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

© Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2015

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

Київ 2015

# PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

**HEAD EDITOR: Antypkin Iurii Gennadiyovych**

*Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences,  
Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of Public Institution  
«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv*

**DEPUTY HEAD EDITOR: Omelchenko Lyudmila Ivanivna**

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

**SCIENTIFIC ADVISERS: Dronova Viktoriya Leonidivna**

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

**Volosovets Oleksandr Petrovich**

*Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2  
of A.A. Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department,  
Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine*

**ACADEMIC SECRETARY: Kvashnina Lyudmila Viktorivna**

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

**PROJECT DIRECTOR Bakhtiarova Dana Olegivna**

**LAYOUT AND DESIGN Shcherbatykh Vlodymyr Stanislavovych**

## EDITORIAL STAFF:

ABATUROV O.E.	DUKA K.D.	OSIDAK L.V. (Russia)
AISBERG I.R.	ZADOROZHNA T.D.	PAGAVA K.I. (Georgia)
BEREZHNYI V.V.	ZAPOROZHAN V.M.	PISARYEVA S.P.
VENTSKIVSKYY B.M.	ZNAMENSKA T.K.	PODOLSKYI V.V.
VOVK I.B.	IVANYUTA L.I.	USONIS V. (Lithuania)
VOLOSANKO A.B.	KOLOMIYTSEVA A.G.	TSYPKUN A.G.
GNATEIKO O.Z.	KOZLOV R.S. (Russia)	SHAMSIEV F.S. (Uzbekistan)
GORDIENKO I.I.	KOROVINA N.A. (Russia)	SHYSHKO G.O. (Belarus)
GRYSHCHENKO V.I.	LABBE A. (France)	
HUBERTUS VON VOSS (Germany)	MIZERNICKIY Y.L. (Russia)	

## EDITORIAL BOARD:

ARYAYEV M.L.	KRAMARYOV S.O.	SANATOROVA G.S.
BANADYGA N.V.	KORZHYNSKYI I.S.	SULIMA O.G.
BESEDIN V.M.	KRYUCHKO T.O.	TYSHCHENKO V.A.
VOLOSOVETS O.P.	LAPSHYN V.F.	TYAZHKA O.V.
GOIDA N.G.	MAIDANNYK V.G.	TUMANOVA L.E.
DENYSOVA M.F.	MARKIN L.B.	CHAIKA V.K.
EVTUSHENKO S.K.	MOISEYENKO R.O.	CHERNYSHOV V.P.
KYRYLOVA L.G.	NEDIL'KO V.P.	SHUL'KO E.E.
KORENYEV M.M.	NYAN'KOVSKYI S.L.	

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

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

## PUBLISHERS

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

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Order of the Presidium HAC of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010

Mailing address: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, post box 32, LLC «Expert Ltd», «Perinatology and Pediatrics»

E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

<http://medexpert.org.ua>

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

Publishing frequency — 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SD «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,  
Medical Sciences of Ukraine» Protocol № 7 від 24.09.2015 p.

Passed for printing 25.09.2015 p.

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13.95.  
Total circulation is 8 000 copies. Ord. №28.09/01 from 28.09.2015

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

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

Subscription index 22811

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

Advertiser is responsible for the content of advertising materials.

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

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

Kiev 2015

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

## ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

## PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

### 3 (63) 2015

#### СОДЕРЖАНИЕ

##### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Наукометричні бази даних та їх роль на шляху інтеграції вітчизняної науки в європейський та світовий дослідницький простір

##### ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

*Дудіна О.О., Терещенко А.В.*  
Стан регіоналізації перинатальної допомоги в Україні

##### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕРИНАТОЛОГИИ

*Загородня О.С., Біла В.В., Леуш С.С.*  
Інтранатальне застосування сульфату магнію — акушерський погляд на перинатальні наслідки

##### ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

*Гребініченко Г.О.*  
Аналіз даних ультразвукового дослідження дихоріальних діамніотичних двієнь у вагітних групи високого ризику

##### ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

*Редько І.І.*  
Сучасний погляд на лікування внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених

#### CONTENTS

##### TO AUTHORS ATTENTION

8 International scientometric databases and their role in the integration of Ukrainian Science into European and World scientific research space

##### ORGANIZATION PERINATAL CARE

10 *Dudina Ye.A., Tereshchenko A.V.*  
Condition of regionalization of perinatal care in Ukraine

##### ACTUAL QUESTIONS OF PERINATOLOGY

18 *Zagorodnyaya A.S., Belaya V.V., Leush S.St.*  
Intranatal administration of magnesium sulfate — obstetric point of view on perinatal outcomes

##### PRE- AND PERINATAL DIAGNOSTICS

23 *Grebinichenko A.A.*  
Data analysis of ultrasound examination dichorionic diamniotic twins in high risk pregnant women

##### INTRAUTERINE INFECTION

29 *I.I. Redko*  
Modern view on fetal treatment of viral infections in newborns

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

*Н.Я. Жилка, О.О. Орлова*  
**Перспективи у профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини**

34 *N.Ya. Zhilka, E.A. Orlova*  
**Prospects in the prevention of HIV transmission from mother to child**

**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА**

*Вл.В. Подольський*  
**Вегетативний гомеостаз та його порушення в жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я**

38 *Vi.V. Podolsky*  
**Autonomic homeostasis and its disorders in women of fertile age due to the changes in reproductive health**

*О.В. Онисько, О.О. Корчинська, Г.О. Слабкий, У.В. Волошина*  
**Особливості прегравідарної підготовки в жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі**

47 *O.V. Onis'ko, O.A. Korchinskaya, G.A. Slabkiy, U.V. Voloshina*  
**Features of pregravid training in women with polycystic ovary syndrome due to the insulin resistance in history**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ**

*О.В. Ониськова*  
**Вакцинація: міфи та факти (огляд літератури)**

**ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS**

51 *O.V. Oniskova*  
**Vaccination: myths and facts (review of literature)**

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

*С.М. Недельська, О.М. Даценко, Т.Г. Бессікало*  
**Функціональний стан серця у дітей з бронхіальною астмою**

**THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES**

55 *S.M. Nedelskaya, O.M. Datsenko, T.G. Bessikalo*  
**The functional status of the heart in children with bronchial asthma**

**КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ**

*В.М. Дудник, О.В. Березницький, Ю.В. Вижга*  
**Оцінка функціонального стану нервово-м'язової системи у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит з проявами синдрому вторинної міопатії**

**CARDIORHEUMATOLOGY**

59 *V.M. Dudnyk, O.V. Bereznyckiy, Yu.V. Vyzhga*  
**Estimation of the functional condition of the nervous-muscle system in children with juvenile rheumatoid arthritis and clinical signs of secondary myopathy**

*Т.А. Людвік*  
**Вміст 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові дітей з ювенільним ревматоїдним артритом**

63 *T.A. Ludvik*  
**The containing of 25-hydroxy-calciferol in the blood serum of children with juvenile rheumatoid arthritis**

**ИММУНОЛОГИЯ**

*Л.В. Костюченко*  
**Алгоритм діагностики та медичного супроводу хворих на синдром Віскота—Олдрича**

**IMMUNOLOGY**

66 *L.V. Kostyuchenko*  
**Diagnostic algorithm and medical support of patients with Wiskott—Aldrich syndrome**

*А.О. Вертегел, Л.С. Овчаренко*  
**Вплив недостатності вітаміну Д на стан імунної системи: подвійна небезпека розвитку порушень остеогенезу в дітей, хворих на рекурентний бронхіт**

71 *A.A. Vertegel, L.S. Ovcharenko*  
**Influence of vitamin d on the immune system: double jeopardy of development of osteogenesis disorders in children with recurrent bronchitis**

## АЛЛЕРГОЛОГІЯ

*Л.О. Левадна*

**Роль макроелементів у механізмах імунної відповіді при алергічній патології в дітей**

75

## ALLERGOLOGY

*L.O. Levadna*

**The role of macroelements in immune response in allergic pathology in children**

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

*Т.А. Грідіна, Б.А. Тарасюк,  
А.Ю. Палкін, О.І. Кушнеров*

**Діагностична ефективність методу гідросонографії у виявленні патології верхніх відділів травного тракту в дітей з бронхіальною астмою та рецидивним бронхітом**

80

## GASTROENTEROLOGY

*T.A. Gridina, B.A. Tarasyuk,  
A.Yu. Palkin, A.I. Kushnerov*

**The diagnostic efficiency of the hydrosonography for detection of pathology of the upper gastrointestinal tract in children with bronchial asthma and recurrent bronchitis**

*О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, А.А. Ковальчук,  
С.В. Дюкарева, Н.Ю. Бондаренко*

**Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку**

84

*O.G. Shadrin, G.A. Gaydychik, A.A. Kovalchuk,  
S.V. Dyukareva, N.Yu. Bondarenko*

**Optimization of treatment of gastrointestinal food allergy in infants**

## МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЙ

*Ю.Г. Циунчик*

**Фактори ризику ожирення у дітей Одеського регіону**

89

*Yu.G. Tsiunchik*

**Obesity risk factors in children of the Odessa region**

*Е.В. Шутова, Н.В. Павленко, О.Б. Михайлова*

**Патогенетическая роль окислительного гомеостаза на этапах формирования холестеринового холелитиаза у детей**

92

*O.V. Shutova, N.V. Pavlenko, O.B. Mikhailova*

**Pathogenetic role of oxidative homeostasis in the stages of cholesterol cholelithiasis in children**

*Т.Є. Шумна, В.І. Мазур*

**Оптимізація лікування коморбідних порушень органів травлення у дітей з алергічними захворюваннями**

96

*T.E. Shumnaya, V.I. Mazur*

**Optimization of treatment of comorbid disorders of the digestive system in children with allergic diseases**

*О.І. Плехова, Д.А. Кашкалда,  
Ю.В. Волкова, С.І. Турчина*

**Особливості вмісту мікроелементів і вітамінів у дітей і підлітків з дифузним нетоксичним зобом**

100

*O.I. Plekhova, D.A. Kashkalda,  
Yu.V. Volkova, S.I. Turchina*

**The content of microelements and vitamins in children and adolescents with diffuse nontoxic goiter**

**Перелік докторських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія» НАМН та МОЗ України до виконання у I-II кварталі 2015 р.**

103

**List of doctoral dissertations, approved PC «Pediatrics» National Academy of Medical Science and the Ministry of Health of Ukraine to perform in I–II quarter of 2015 year**

**Перелік кандидатських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія» НАМН та МОЗ України до виконання у I-II кварталі 2015 р.**

103

**List of master's dissertations, approved PC «Pediatrics» National Academy of Medical Science and the Ministry of Health of Ukraine to perform in I–II quarter of 2015 year**

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

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

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

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

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



## Следите за нашими новостями, каждый этап уникальный

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

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

## Значение ценности переживается, СМЫСЛ – ОСОЗНАЕТСЯ.



# ГРУППА КОМПАНИЙ «МедЕксперт»



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

## Наукометричні бази даних та їх роль на шляху інтеграції вітчизняної науки у європейський та світовий дослідницький простір

Зростаюча соціальна значущість науки зумовлює пильну увагу до всіх факторів, від яких залежить її розвиток. Серед них велике значення має стан системи обліку результатів науково-дослідної діяльності. На сучасному етапі ефективне управління наукою неможливе без проведення наукометричного (бібліометричного, інфометричного) аналізу та врахування його результатів.

Сьогодні в деяких, переважно розвинених, країнах вже реалізуються програми оцінки науково-дослідної діяльності, що включають в якості однієї зі складових кількісні показники результатів роботи організацій (університети, науково-дослідні центри, лабораторії) та окремих вчених. Активно використовуються наукометричні системи, в основу яких покладено кількісні підходи до оцінки ефективності діяльності наукових колективів, якості наукової продукції та виділених на її здійснення ресурсів і коштів, при цьому використовується вторинна інформація про публікації, що міститься в різних базах даних, бібліотечних каталогах, бібліографічних покажчиках. Ця інформація суттєво впливає на вивчення перспектив розвитку тієї чи іншої галузі, виявлення найбільш активних у творчому сенсі авторів і організацій.

Для наукометричного аналізу переважно використовуються результати аналізу інформаційного потоку наукової продукції, при цьому журнальні статті є найбільш масовим видом публікацій та становлять великий інтерес для аналізу масштабів, структури і джерел розвитку досліджень. Не менш важливими при проведенні наукометричного аналізу є патенти — різновид науково-технічної літератури, яка, з одного боку, має інтелектуальну цінність, а з іншого — дозволяє визначати появу нових технологічних можливостей у тій чи іншій галузі. Дисертації відображають етап кваліфікаційного зростання і сумарний внесок конкретного вченого. За сукупністю дисертацій, виконаних у науковому колективі, можна оцінювати розвиток наукової школи як неформального творчого колективу.

У безперервному процесі наукометричного аналізу або моніторингу важливою ланкою є забезпечення високої якості процесів вимірювання, статистичної обробки результатів та їх адекватної інтерпретації. Використовуються два підходи до аналізу інформаційних потоків наукової продукції (квантифікація): вивчення динаміки досліджуваних об'єктів (публікацій, авторів, їх розподіл по країнах, наукових журналах тощо) та виявлення зв'язків між об'єктами, їх кореляція, класифікація.

Отримана в процесі дослідження інформація повинна бути оброблена, структурована і сформована у вигляді баз даних. На сьогодні в світовому просторі наукової інформації найбільш відомими є такі наукометричні бази даних, як Web of Science і Scopus. Найбільшою базою даних наукових публікацій вважається Scopus — бібліографічна і реферативна база даних та інструмент для відстеження цитованості статей, опублікованих у наукових виданнях. Вона індексує наукові журнали, матеріали конференцій та книжкові видання. Розробником і власником Scopus є видавнича корпорація Elsevier. Популярною є також реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проекту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters — Web of Science.

Бібліографічні та реферативні бази даних Scopus і Web of Science — це бази даних за науковими публікаціями, в яких обробляються бібліографії публікацій, анотації до публікацій і списки використаної в публікаціях літератури. На підставі інформації з цих баз даних формуються наукометричні показники (Індекс Хірша, цитованість, імпаکت-фактор журналу) наукової ефективності організацій, учених і наукових періодичних видань. Scopus і Web of Science визначають міжнародні індекси цитування та проводять оцінку внеску наукових розробок у розвиток світової науки.

В Україні останніми роками розробляються та втілюються в життя проекти зі створення систем для забезпечення оцінки та аналізу наукової діяльності країни, серед яких веб-сайт «Український індекс наукового цитуван-

ня». Призначення системи — забезпечення збору, обробки та надання доступу до даних щодо показників активності індивідуальних та колективних суб'єктів наукової діяльності, надання можливостей аналізу загальних тенденцій розвитку наукового комплексу України, ролі і місця окремих учених та установ у розвитку національних наукових шкіл. Передбачено отримання інформації про публікації та показники їх цитованості із зовнішніх наукометричних джерел, зокрема міжнародного реєстру вчених ORCID, наукометричних баз даних Web of Science, Scopus, «Наукова періодика України».

Однак актуальним залишається переорієнтація видавничої діяльності на міжнародні стандарти, що має на меті входження до міжнародно визнаних наукометричних баз, зокрема до найавторитетніших нині Web of Science та Scopus. Реєстрація в Web of Science, Scopus потребує виконання певних вимог у процесі відбору до цих наукометричних міжнародних баз даних, серед яких приведення видавничого процесу до міжнародних стандартів, реструктуризація веб-сайтів видавництва з обов'язковою наявністю англomовної версії, контроль якості публікацій, цитованість членів редколегій та авторів і багато інших вимог, які треба задовольнити для відбору до Web of Science та Scopus.

На шляху до вступу до баз даних Web of Science та Scopus суттєве значення має індексація наукових видань в інших наукометричних базах даних. На сьогодні існує багато англomовних наукометричних баз даних, реєстрація в яких значно підвищує індекси цитування авторів наукових публікацій та імпаکت-фактор журналів видавництва. Це пов'язано з тим, що відомі наукометричні бази даних Scopus, Web of Science та інші володіють технічними можливостями автоматичного аналізу багатьох наукометричних баз даних, через які визначається активність видавництва, їх видавничу продукцію, кількісна оцінка діяльності різних наукових організацій та окремих дослідників. Крім того, найбільш відомі наукометричні бази даних афілійовані або співпрацюють зі Scopus та Web of Science, що значно впливає на доступність для аналізу наукової продукції, який здійснюється інформаційно-аналітичними системами цих наукометричних баз даних.

На сьогодні медичне видавництво «Група компаній Мед Експерт», яке зареєстроване в Україні та видає ряд вітчизняних медичних журналів — «Перинатология и педиатрия», «Современная педиатрия», «Здоровье женщины», «Социальная педиатрия и реабилитология», «Міжнародний журнал «Реабілітація та паліативна медицина», плідно працює у напрямку просування своїх видань та доведення їх до світових стандартів. Одним із головних завдань видавництва є підготовка та реєстрація в міжнародних наукометричних базах даних Scopus та Web of Science.

У 2014 році видавництво вступило до «Міжнародної організації видавців наукової літератури» (PILA), одним із перших видавництв медичної літератури в Україні було зареєстроване в міжнародному реєстрі науково-інформаційних матеріалів та їх метаданих CrossRef (США). Видавництву був присвоєний ідентифікатор DOI (digital object identifier — ідентифікатор цифрового об'єкту) з префіксом 10.15574/ для індексування наукових медичних статей та інших інформаційних об'єктів. Впровадження системи DOI впродовж останнього року підвищило публікаційну активність видань та розширило можливості бути представленими у відомих наукометричних базах даних.

У 2015 році медичне видавництво «Група компаній Мед Експерт» було зареєстроване в Ulrichsweb.com (Global Serials Directory) — каталог американського видавництва Bowker, найбільша база даних, яка описує світовий потік періодичних видань з усіх тематичних напрямків; Scientific Indexing Services (SIS) — забезпечує кількісну та якісну оцінку рейтингу, а також категоризацію журналів для академічного аналізу та передового досвіду, цей фактор використовується для оцінювання престижу журналів; InfoBase Index — багатофункціональна база даних, що охоплює наукову літературу з усього світу, забезпечує індексування статей, допомагає дослідникам підібрати відповідне видання, спрямована на підвищення наочності наукових журналів відкритого доступу. Уже декілька років видавництво співпрацює з РИНЦ (eLibrary) — міжнародною бібліографічною базою даних наукових публікацій вчених, у якій для отримання даних про публікації та оцінки індексів цитованості статей використовується аналітичний інструментарій ScienceIndex.

Таким чином, видавництво «Група компаній Мед Експерт» докладає всіх зусиль для створення умов для більш ефективного використання досягнень наукової спільноти в галузі медицини на шляху інтеграції вітчизняної науки у європейський та світовий дослідницький простір.

Завідувач наукового відділення  
медико-інформаційних технологій  
в педіатрії, акушерстві та гінекології  
ДУ «ІПАГ НАМН України»  
Марушко Р.В.

О.О. Дудіна, А.В. Терещенко

## Стан регіоналізації перинатальної допомоги в Україні

ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», м. Київ, Україна  
Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):10-17;doi10.15574/PP.2015.63.10

**Мета** — проаналізувати та оцінити результати впровадження регіоналізації перинатальної допомоги.

**Пацієнти та методи.** Проаналізовано стан регіоналізації перинатальної допомоги за даними її моніторингу і оцінки.

**Результати.** Досягнуто очікувані показники доступності до високоспеціалізованої перинатальної допомоги розроджень вагітних із вадами серця — 63,4%, хворобами системи кровообігу — 50,5%, передчасними пологами у терміні до 34 тижнів — 54,6%. Підтверджено гіпотезу про збільшення виживаності новонароджених у перші 168 годин життя з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г та 1000,0–1499,0 г з 57,6% у 2011 р. до 64,2% у 2014 р. (ВШ з 95% ДІ 1,5 (1,3–1,8), а також з 87,3% до 89,9% (ВШ з 95% ДІ 1,5 (1,2–1,7) відповідно та зменшення фетоінфантільних втрат із 15,2 на 1000 народжених живими і мертвими у 2011 р. до 13,8 у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 0,9 (0,8–0,9).

**Висновки.** Отримані дані підтвердили очікувані результати системи регіоналізації перинатальної допомоги.

**Ключові слова:** регіоналізація, перинатальний центр, новонароджені, виживаність, фетоінфантільні втрати.

### Вступ

В умовах інтенсивного темпу життя, надзвичайно насиченого інформаційного середовища, високого рівня щоденної стресової дії та екологічного неблагополуччя населення перебуває в стані балансування між здоров'ям і хворобою [1]. У такому форматі проблема збереження життя і здоров'я кожної дитини має високу медико-соціальну значущість і визначає благополуччя та національну безпеку країни [2, 5]. Важливою детермінантою формування здоров'я дітей є здоров'я матерів і новонароджених, зокрема, стан здоров'я вагітних жінок, характер перебігу пологів, фізіологічна зрілість плода тощо [7, 8, 14]. За значущістю для становлення здоров'я дитячого організму унікальним, не порівняним із жодним іншим віковим періодом, є перинатальний період.

Виконання заходів міжнародних програм та стратегій ВООЗ із глобальних пріоритетів репродуктивного здоров'я, переорієнтація закладів перинатальної допомоги (ЗПД) на науково обґрунтовану практику сприяли зменшенню показників перинатальної патології, материнських і плодово-малюкових втрат у багатьох країнах світу, у тому числі в Україні [3, 4, 6].

Проте, незважаючи на позитивні тенденції змін цих показників, стан здоров'я вагітних і новонароджених не відповідає міжнародним стандартам. Стан здоров'я вагітних, наслідки пологів і стан здоров'я новонароджених багато в чому визначаються не лише соціальним та економічним статусом населення, але й організацією перинатальної допомоги, наявністю сучасних медико-організаційних технологій. Наразі в розвинених країнах найважливішою організаційною моделлю на шляху оптимізації медичної допомоги матерям і дітям, зниження рівня смертності, захворюваності та інвалідності є регіоналізація перинатальної допомоги (РПД) [3].

За даними надійних досліджень, організація трирівневої системи перинатальної допомоги, модернізація технічного оснащення в Японії, США та країнах Західної Європи дали змогу в декілька разів знизити материнські і плодово-малюкові втрати, рівень захворюваності та смертності новонароджених і дітей раннього віку [10, 12, 15].

**Мета** роботи — проаналізувати та оцінити повноту та ефективність РПД в Україні.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено за даними державної і галузевої статистики та матеріалами моніторингу і оцінки (МіО) РПД. В аналіз даних державної і галузевої статисти-

стики не включені показники діяльності АР Крим, а МіО РПД не охоплено АР Крим, Донецьку і Луганську області. Матеріали дослідження статистично опрацьовані з використанням стандартних функцій пакету MS Excel 2007. Сила впливу технологій впровадження регіоналізації перинатальної допомоги вивчалася за даними відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). При цьому індикатори були розділені на стимулятори (чим більший показник, тим краще) і де стимулятори (чим менше показник, тим краще). Вплив впровадження сучасних перинатальних технологій оцінювався як позитивний при ВШ >1,0 для показників-стимуляторів і <1,0 для дестимуляторів із ДІ, що не перетинає одиницю.

### Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до концепції, затвердженої наказом МОЗ України від 02.02.2011 р. № 52 «Про затвердження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів концепції», РПД має розглядатися як складова реформи галузі охорони здоров'я в цілому.

Нині створена нормативно-правова база РПД, шляхи практичної реалізації трирівневої системи перинатальної допомоги та інструменти МіО ефективності надання такої допомоги. У ході впровадження РПД за підтримки міжнародних організацій розроблена і впроваджена система алгоритму ведення жінок і новонароджених із перинатальним ризиком, стратегія підготовки медичного персоналу для роботи в перинатальних центрах (ПЦ) із питань перинатального догляду і виходжування новонароджених із дуже малою і надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Концепція подальшого розвитку перинатальної допомоги передбачає організаційну оптимізацію мережі ЗПД. Світовий досвід свідчить, що приблизно 17% пологів потребують вчасного лікування як акушерських, так і неонатальних проблем у ПЦ III рівня надання перинатальної допомоги. У ННД визначений орієнтовний показник частки пологів у цих закладах становить близько 20–30%, у ЗПД I рівня — близько 30%, у ЗПД II рівня — близько 50%. За даними МіО РПД, станом на 01.01.2015 р. в усіх регіонах проведена реструктуризація ЗПД за первинним, вторинним і третинним рівнями перинатальної допомоги, у 21 регіоні створені ЗПД III рівня, у тому числі у 12 регіонах за сприянням Національного проекту «Нове життя — нова якість охорони материнства та дитинства» створені, укомплектовані кваліфікованим медичним персоналом і високотехнологічним обладнанням ПЦ III рівня.

У цілому по Україні у 2014 р. із загальної кількості пологів у ЗПД I рівня розроджено 36,5% жінок, II рівня – 46,8%, III рівня – 16,7%. При в цілому достатній частці пологів у ЗПД I рівня цей показник коливався від 0,0% у м. Києві, де відсутні ЗПД I рівня, 7,6% у Харківській, 9,1% у Тернопільській до 60,95–75,7% у Рівненській, Хмельницькій, Черкаській і Житомирській областях. Частка пологів у ЗПД II рівня коливалася від 0,0% у Житомирській області, де все ще не організовані ЗПД II рівня, 10,3% у Чернівецькій, 18,4% у Рівненській до 70,2% у Тернопільській, 76,3% у Чернігівській областях, 81,1% у м. Києві. Найбільш високою, вищою за орієнтовну, була забезпеченість пацієнтів високоспеціалізованою високотехнологічною перинатальною допомогою в Чернівецькій області, де частка пологів у ЗПД III рівня становила 44,9%, у Харківській – 38,4%, у Сумській – 32,4% областях, значно нижчою за орієнтовну – у Черкаській – 6,4%, Вінницькій – 8,7% областях. Все ще не організовані ЗПД III рівня у Волинській, Закарпатській, Миколаївській та Чернігівській областях.

Важливим завданням регіоналізації перинатальної допомоги є профілактика перинатальних ускладнень у жінок із перинатальним ризиком, тяжкою екстрагенітальною патологією і забезпечення доступності їх до спеціалізованої та високоспеціалізованої перинатальної допомоги. Наразі доведено, що перенесення акценту лікування жінок з екстрагенітальними захворюваннями, ускладненнями вагітності і пологів ЗПД III рівня є резервом зниження перинатальної і материнської смертності в країні.

Відповідно до відпрацьованих спеціалістами МОЗ України з урахуванням функцій та можливостей ЗПД різних рівнів алгоритмів ведення вагітних із перинатальним ризиком можна вважати достатнім розродження в умовах

ЗПД III рівня 50,0% вагітних із вродженими вадами серця, 25–30% із хворобами системи кровообігу, 90% і більше з цукровим діабетом, а у ЗПД II–III рівнів 90% і більше з преєклампсією та еклампсією, антенатальною загибеллю плода.

За даними МіО РПД, у цілому індекс концентрації розроджень в умовах ЗПД III рівня вагітних із вадами серця становив 63,4%, з хворобами системи кровообігу – 50,5% і був достатнім в усіх регіонах, де функціонують ЗПД III рівня, за винятком Херсонської області, де високоспеціалізованою перинатальною допомогою охоплено лише 11,8% пацієнок із вадами серця та 5,6% – із хворобами системи кровообігу.

Показник концентрації вагітних із цукровим діабетом у ЗПД III рівня не відповідав медичним стандартам супроводу та надання допомоги цим пацієнткам і становив у цілому 46,8%, недостатні і індекси концентрації у ЗПД II–III рівнів вагітних із преєклампсією і еклампсією – 78,1% та з антенатальною загибеллю плода – 75,3%. Достатньою можна вважати роботу із забезпечення маршруту вагітних (індекс концентрації – 90,0–100,0%) із цукровим діабетом лише в Івано-Франківській, Кіровоградській, Львівській, Полтавській, Сумській, Харківській і Чернівецькій областях, вагітних із преєклампсією і еклампсією у Дніпропетровській, Івано-Франківській, Одеській, Полтавській, Сумській, Харківській, Тернопільській, Чернівецькій областях та м. Києві, вагітних з антенатальною загибеллю плода у Дніпропетровській, Полтавській, Сумській, Харківській областях та м. Києві. Потребує доопрацювання питання забезпечення маршрутів вагітних (індекс концентрації – менше 50,0%) з преєклампсією і еклампсією в Житомирській і Черкаській областях, а вагітних з антенатальною загибеллю плода – у Волинській, Житомирській і Миколаївській областях.

Таблиця 1

**Характеристика розподілу народжень новонароджених за рівнями закладів перинатальної допомоги, 2014 р. (% до загальної кількості в регіоні обслуговування)**

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Народжено живими з масою тіла 500–999 г			Народжено живими з масою тіла 1000–1499 г		
		I рівень перинатальної допомоги	II рівень перинатальної допомоги	III рівень перинатальної допомоги	I рівень перинатальної допомоги	II рівень перинатальної допомоги	III рівень перинатальної допомоги
1	Вінницька	19,2	46,2	34,6	20,9	40,7	38,4
2	Волинська	22,6	77,4	–	6,9	93,1	–
3	Дніпропетровська	3,2	32,0	64,8	5,3	59,3	35,4
4	Житомирська	15,4	–	84,6	17,2	–	82,8
5	Закарпатська	8,1	91,9	0,0	18,5	81,6	0,0
6	Запорізька	11,8	5,9	82,4	9,3	16,1	74,6
7	Івано-Франківська	4,4	4,4	95,7	8,9	5,6	85,6
8	Київська	27,0	24,3	48,6	39,4	27,3	33,3
9	Кіровоградська	11,8	0,0	88,2	23,3	0,0	76,7
10	Львівська	14,9	6,4	78,7	21,4	13,7	64,9
11	Миколаївська	18,7	81,3	–	27,9	72,1	–
12	Одеська	6,7	61,7	31,7	12,4	43,2	44,4
13	Полтавська	14,3	4,8	80,9	0,0	31,0	68,9
14	Рівненська	21,1	28,9	50,0	26,6	13,9	59,5
15	Сумська	0,0	3,9	96,2	10,8	16,2	72,9
16	Тернопільська	0,0	3,9	96,2	1,9	12,9	85,2
17	Харківська	2,9	9,9	87,1	2,1	10,6	87,3
18	Херсонська	4,0	52,0	44,0	20,6	30,2	49,2
19	Хмельницька	20,7	3,5	75,7	16,4	14,8	68,9
20	Черкаська	27,3	50,0	22,7	32,7	44,9	22,5
21	Чернівецька	7,4	0,0	92,6	4,7	4,7	90,7
22	Чернігівська	7,3	92,7	–	16,0	84,0	–
23	м. Київ	–	41,6	58,4	–	41,2	58,8
<b>Усього</b>		<b>10,0</b>	<b>31,0</b>	<b>59,0</b>	<b>13,5</b>	<b>34,1</b>	<b>52,9</b>

Таблиця 2

Характеристика частоти пологів шляхом кесаревого розтину, 2014 р. (%)

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Усього в регіоні	I рівень перинатальної допомоги	II рівень перинатальної допомоги	III рівень перинатальної допомоги
1	Вінницька	15,5	11,6	16,2	34,3
2	Волинська	19,3	15,2	24,3	–
3	Дніпропетровська	16,3	11,9	15,5	24,7
4	Житомирська	15,5	13,9	–	20,7
5	Закарпатська	18,0	13,2	22,2	–
6	Запорізька	16,0	14,0	14,8	23,8
7	Івано-Франківська	21,4	15,7	20,7	33,1
8	Київська	19,6	12,5	22,3	38,1
9	Кіровоградська	18,1	12,5	18,8	32,4
10	Львівська	12,6	8,3	12,2	26,8
11	Миколаївська	17,0	15,1	19,1	–
12	Одеська	20,5	12,7	22,4	33,6
13	Полтавська	14,6	9,5	12,0	34,2
14	Рівненська	16,8	12,6	15,4	30,3
15	Сумська	16,6	8,2	14,7	24,5
16	Тернопільська	16,1	8,3	14,9	23,4
17	Харківська	22,6	11,9	18,3	30,8
18	Херсонська	17,8	8,4	24,5	29,4
19	Хмельницька	19,3	16,3	24,5	26,7
20	Черкаська	15,4	12,2	19,0	28,9
21	Чернівецька	15,5	10,2	6,9	22,9
22	Чернігівська	21,6	15,8	23,3	–
23	м. Київ	18,5	–	19,6	14,0
<b>Усього</b>			<b>17,7</b>	<b>12,6</b>	<b>18,2</b>

Згідно з переліком показань, до направлення вагітних до ЗПД III рівня відносяться стани новонародженого з недоношеністю до 32 тижнів, масою тіла при народженні <1500 г. Актуальність проблеми концентрації дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні у ЗПД III рівня зумовлена тим, що вже в перші дні життя часто вирішується питання про їх життєздатність. Тому збереження життя цих дітей можливе тільки в умовах обслуговування їх висококваліфікованим персоналом із застосуванням сучасного високотехнологічного лікувально-діагностичного обладнання. За даними проекту MOSAIC – організація акушерської допомоги при вкрай передчасних пологах в Європі – частка новонароджених із дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні, що народилися у відділеннях III рівня допомоги, становила від 63–64% у Данії та Польщі до понад 80% у Бельгії, Німеччині, Італії та Португалії [13], а за даними метааналізу досліджень РПД дітям із дуже низькою масою тіла при народженні у ЗПД III рівня п'яти штатів США сконцентровано ≥90% новонароджених із масою тіла при народженні <1500 г.

В Україні у 2014 р. вдалося сконцентрувати у ЗПД III рівня народження 54,6% немовлят із дуже малою (≤1500,0г) масою тіла при народженні, у тому числі 59,0% новонароджених із масою тіла 500,0–999,0 г і 52,9% із масою тіла 1000,0–1499,0 г і в цілому діяльність ЗПД стосовно забезпечення доступності високоспеціалізованої медичної допомоги новонародженим із дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні можна вважати такою, що потребує поліпшення (табл. 1).

При цьому 92,6–96,2% новонароджених із масою тіла при народженні 500,0–999,0 г сконцентровано у ЗПД III рівня Тернопільської, Сумської, Івано-Франківської, Чернівецької областей. Лише 22,7% новонароджених із масою тіла при народженні 500,0–999,0 г із загальної кількості новонароджених із такою масою тіла в регіоні народилося у ЗПД III рівня Черкаської, 31,7% – Одеської, 34,6% – Вінницької, 44,0% – Херсонської областей, а 27,3–22,6%

немовлят із надзвичайно малою масою тіла при народженні народилося у ЗПД I рівня Черкаської, Хмельницької, Рівненської, Київської та Волинської областей.

Достатніми (≥80,0%) були коефіцієнти концентрації новонароджених із масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г у ЗПД III рівня Чернівецької, Харківської, Тернопільської, Житомирської, Луганської областей, а ≤40,0% новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні народилося у ЗПД III рівня Черкаської, Київської, Дніпропетровської та Вінницької областей, при цьому 27,9–39,4% народжень немовлят із дуже малою (≤1500,0 г) масою тіла при народженні сконцентровано у ЗПД I рівня Миколаївської, Черкаської, Київської областей.

Показники процесу РПД вивчено і за даними частоти кесаревого розтину, переведених із ЗПД I–II рівнів у ЗПД III рівня пацієнтів та проведених дистанційних і виїзних консультацій.

За даними надійних досліджень, збільшення частоти кесаревого розтину ≥12,0% не впливає на зниження перинатальної патології і смертності, при цьому частота кесаревих розтинів напряму залежить від рівня ЗПД: найменша – у закладах первинної перинатальної допомоги, найбільша – у закладах третинної перинатальної допомоги. Аналогічна закономірність виявлена за даними МіО. Частота кесаревого розтину в ЗПД I рівня становила у 2014 р. 12,5%, ЗПД II рівня – 18,3%, ЗПД III рівня – 27,1%, у цілому по Україні – 17,6% (табл. 2).

Оптимальний показник частоти кесаревих розтинів у цілому по регіону зареєстровано лише у Львівській області (12,6%), а надвисокий, такий, що потребує вивчення їх причин, – у Харківській (22,6%), Чернігівській (21,6%) та Одеській (20,5%) областях. У ЗПД I рівня цей показник коливався від 8,2–8,4%, що відповідало функціональним можливостям цих закладів, у Сумській, Львівській, Тернопільській та Херсонській областях до ≥15,0% – у Волинській, Миколаївській, Івано-Франківській, Чернігівській та Хмельницькій областях. У цілому кожна четверта вагітна розроджувалася шляхом кесарево-

го розтину у ЗПД III рівня, а кожна третя — у Київській, Вінницькій, Полтавській, Одеській, Івано-Франківській областях.

Невід'ємною і важливою складовою РПД є транспортування вагітних жінок і новонароджених із групи високого перинатального ризику з однієї лікарні до іншої. Основна мета — забезпечити надання спеціалізованої медичної допомоги зазначеним категоріям пацієнтів у закладах відповідного рівня. Належна реалізація такого підходу сприяє досягненню не лише вірогідно нижчих регіональних і відповідно національних показників материнської та перинатальної смертності, але й кращих показників здоров'я і розвитку новонароджених із групи високого перинатального ризику. За даними МіО РПД, транспортування вагітних жінок і новонароджених здійснюється спеціально обладнаними бригадами в усіх щільних регіонах, за винятком м. Києва.

Показання для переведень пацієнтів на вищі рівні перинатальної допомоги та порядок їх транспортування регламентовано наказами МОЗ України від 28.11.2013 р. № 1024, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 13.12.2013 р. № 2110/2464 «Порядок транспортування новонароджених високого перинатального ризику в Україні», та від 06.02.2015 № 51, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 26.02.2015 р. № 220/26/665 «Порядок транспортування вагітних, роділь та породіль».

Визнано, що частота переведень залежить як від кількості малопотужних ЗПД, так і від наявності й виконання маршрутів пацієнтів. Усього за 2014 р. у ЗПД III рівня і інші заклади третинної медичної допомоги переведено 7,0 тис. вагітних (роділь, породіль), що становило 1,7% від загальної кількості вибулих пацієнток із коливанням цього показника від 0,1% у м. Києві, Полтавській, 0,5% у Тернопільській, 0,8 у Черкаській областях до 4,3% у Сумській, 3,0% у Хмельницькій областях.

Для оцінки оптимальної кількості переведень новонароджених в Європі існує так званий індекс неонатальних трансферів (транспортувань). Індекс неонатальних трансферів (ІНТ) виражає кількість новонароджених, переведених до інших ЗПД на 100 живонароджених. Сучасний показник невідкладних транспортувань новонароджених у країнах Євроосоюзу становить приблизно 5–10 випадків на 1000 народжених живими (9,11). Низький ІНТ (близько 1%) вказує на оптимальний розподіл ЗПД за рівнями перинатальної допомоги і достатнє виконання функцій ЗПД III рівня стосовно забезпечення повного циклу медичного догляду за новонародженими. Фактично, там, де перинатальна допомога новонародженим високого

ризика була регіоналізована, наприклад у Нідерландах, ІНТ становить <1%, тоді як у країнах із недостатньою регіоналізацією пологових відділень він досягає 2,6%, наприклад у Лаціо (Італія). У регіонах із великою кількістю малопотужних пологових будинків потреба в переведенні новонароджених також може бути вища, тому що компетенція персоналу в діагностиці перинатальних ризиків і патології знижується через спорадичне виникнення таких випадків і відсутність досвіду роботи.

В Україні оптимальний (0,7%) ІНТ наявний лише в Полтавській області, а перевищує 6,0% — у Миколаївській, Житомирській і Чернівецькій областях (рис. 1).

Невід'ємним компонентом перинатальної допомоги в регіоні, що забезпечує ефективну, своєчасну та безперервну медичну допомогу, безпечне та обґрунтоване переведення пацієнтів з одного рівня на інший є консультування пацієнтів ЗПД I та II рівнів спеціалістами ЗПД III рівня.

Відповідно до наказу МОЗ України від 15.08.2011 р. № 514 «Про затвердження Примірною статуту Перинатального центру зі стаціонаром та Примірною положення про Перинатальний центр у складі закладу охорони здоров'я», у ПЦ III рівня створюється дистанційний консультативно-діагностичний центр з телемедичними технологіями. Наразі такі центри функціонують у Дніпропетровській, Кіровоградській, Рівненській і Хмельницькій областях та м. Києві. При цьому у клінічних відділеннях Дніпропетровського ПЦ налагоджено цілодобове скайп-консультування пацієнтів рододопомічних закладів області, в актовій залі Донецького ПЦ встановлене відповідне обладнання для проведення телеконференцій зі зворотним зв'язком.

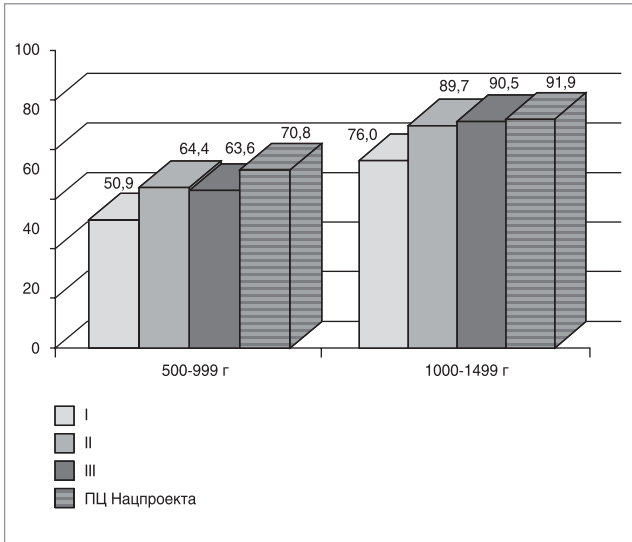
За даними МіО, у 2014 р. здійснено 9,6 тис. консультацій вагітних, роділь і породіль, що становило 2,3% від загальної кількості пацієнток, які закінчили вагітність, і 2,5 тис. консультацій новонароджених (0,6% від загальної кількості вибулих новонароджених). Найбільша частота консультацій у 2014 р., проведених вагітним, родільям і породільям, була в Одеській (12,0%), Кіровоградській (8,0%), Сумській (5,7%) та Рівненській (3,1%), областях, а новонароджених — в Одеській (5,5%) і Херсонській (4,7%) областях. Аналіз здійснення виїзних консультацій в цілому ускладнений тим, що в більшості регіонів виїзні консультації здійснюються Центрами екстреної медичної допомоги із залученням спеціалістів ЗПД III рівня.

Запорукою високої якості надання перинатальної допомоги є дотримання визначених стандартів, які складаються з чіткого дотримання нормативно-правової бази — покрокового виконання клінічних протоколів, а також постійного підтримання професійного рівня усіх учасників як процесу медичного супроводу вагітної, так і догляду за новонародженими. Для забезпечення виконання цих умов необхідна розробка локальних протоколів та постійна робота навчальних тренінгових центрів різних рівнів. Наразі в усіх ЗПД III рівня розроблено і впроваджено локальні протоколи. У Дніпропетровській, Донецькій, Харківській областях при ПЦ створені і функціонують регіональні ресурсні (стимуляційно-тренінгові) центри.

Загально визнано, що для досягнення позитивних показників ефективності впровадження медико-організаційних технологій, які вивчалися за даними коефіцієнтів виживаності новонароджених, фетоінфантильних втрат (ФІТ), потрібний більш тривалий термін впровадження, ніж для досягнення позитивних результатів показника процесу.



Рис. 1. Індекс неонатального трансферу, 2014 р. (%)



**Рис. 2.** Вживаність новонароджених із дуже малою і надзвичайно малою масою тіла при народженні залежно від рівня закладу охорони здоров'я в Україні, 2014 р. (%)

Доведено, що вживаність новонароджених залежить як від маси тіла при народженні, так і від рівня кваліфікації та оснащення медичним обладнанням ЗПД. Очікувано найнижчий рівень вживаності новонароджених має бути у ЗПД I рівня, а найвищий — у ЗПД III рівня, що підтверджено даними моніторингу (рис. 2).

Як видно з рис. 2, вживаність новонароджених у перші 168 годин життя з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г коливалася від 50,9% у ЗПД I рівня до 64,4% у ЗПД II рівня, 63,6% у ЗПД III рівня, 70,8% у ПЦ III рівня Національного проекту, а вживаність новонаро-

джених із масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г — відповідно 76,0%, 89,7%, 90,5% та 91,9%. За даними статистичної обробки виявлена достатня сила впливу як на вживаність немовлят із надзвичайно малою масою тіла при народженні, народжених в умовах ПЦ III рівня, порівняно з вживаністю цієї вагової групи немовлят, народжених в ЗПД I рівня — ВШ з 95% ДІ 2,3 (1,5–3,6), так і на вживаність новонароджених із масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г — ВШ з 95% ДІ 3,6 (2,4–5,4).

Слід зазначити, що в різних регіонах показники залежності вживаності новонароджених із надзвичайно малою масою тіла при народженні від рівня ЗПД мали різноспрямований характер. У Волинській, Дніпропетровській, Закарпатській, Київській, Кіровоградській, Миколаївській, Рівненській, Тернопільській, Черкаській, Чернівецькій та Чернігівській областях ці показники зростали зі збільшенням рівня ЗПД; у ЗПД II рівня Львівської і Харківської областей вони були нижчими, ніж у ЗПД I рівня; у ЗПД III рівня Вінницької, Івано-Франківської, Полтавської, Сумської, Херсонської, Хмельницької областей та м. Києва — нижчими, ніж у ЗПД II рівня, у ЗПД III рівня Запорізької, Львівської та Одеської областей — нижчими, ніж у ЗПД I та II рівнів, у ЗПД III рівня Житомирської області — нижчими, ніж у ЗПД I рівня.

Аналогічна ситуація виявлена щодо залежності вживаності новонароджених із масою тіла при народженні 1000–1499 г від рівня ЗПД — зростання вживаності зі збільшенням рівня ЗПД лише в Запорізькій, Одеській, Тернопільській областях та м. Києві. Наведені дані вказали на доцільність проведення перинатальних аудитів у регіонах, де відсутня пряма залежність вживаності новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні від рівня ЗПД.

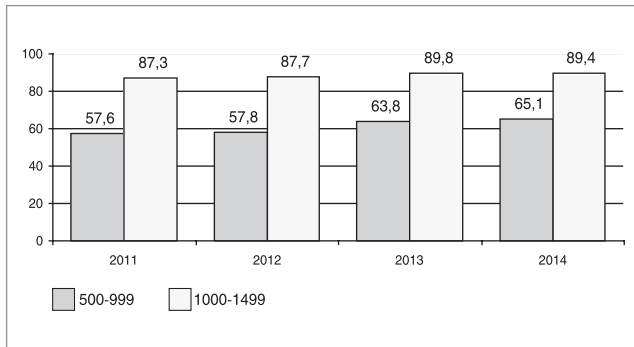
Підтвердженням ефективності регіоналізації перинатальної допомоги є позитивна динаміка вживаності дітей упродовж років впровадження РПД (рис. 3).

Таблиця 3

**Характеристика вживаності новонароджених із масою тіла при народженні, 2014 р. (%)**

№ з/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Вживаність новонароджених із масою тіла 500–999 г				Вживаність новонароджених із масою тіла 1000–1499 г			
		I рівень перинатальної допомоги	II рівень перинатальної допомоги	III рівень перинатальної допомоги	у т.ч. у ПЦ Нац-проекту	I рівень перинатальної допомоги	II рівень перинатальної допомоги	III рівень перинатальної допомоги	у т.ч. у ПЦ Нац-проекту
1	Вінницька	10,0	83,3	50,0		89,0	91,4	87,9	
2	Волинська	71,4	75,0	–		75,0	92,6	–	
3	Дніпропетровська	25,0	72,5	81,5	80,8	72,7	91,1	85,1	88,9
4	Житомирська	83,3	–	69,7	63,6	90,0	–	81,3	81,3
5	Закарпатська	0,0	32,4			0,0	69,1		
6	Запорізька	83,3	100,0	71,4	71,4	72,7	89,5	97,7	97,7
7	Івано-Франківська	0,0	100,0	59,1		87,5	100,0	85,7	
8	Київська	40,0	66,7	66,7		69,2	96,3	90,9	
9	Кіровоградська	50,0		53,3	53,3	100,0		91,3	91,3
10	Львівська	92,9	83,3	28,4		86,1	100,0	82,6	
11	Миколаївська	83,3	88,5	–		94,7	91,8	–	
12	Одеська	50,0	62,2	47,4		81,0	86,3	93,3	
13	Полтавська	66,7	100,0	67,6	67,6		96,3	88,3	88,3
14	Рівненська	25,0	27,3	84,2	84,2	90,5	100,0	87,2	87,2
15	Сумська		100,0	48,0		100,0	100,0	85,2	
16	Тернопільська		0,0	52,0		100,0	100,0	91,3	
17	Харківська	66,7	30,0	75,0	76,2	66,7	93,3	93,6	92,3
18	Херсонська	0,0	84,6	81,8		69,2	100,0	93,6	
19	Хмельницька	33,3	100,0	40,9	40,9	70,0	100,0	90,5	90,5
20	Черкаська	33,3	63,6	100,0		87,5	81,8	100,0	
21	Чернівецька	0,0		72,0		0,0	100,0	97,4	
22	Чернігівська	33,3	44,7	–		62,5	90,5	–	
23	м. Київ	–	73,8	71,2	71,2	–	94,8	98,2	98,2
<b>Усього</b>			<b>50,9</b>	<b>64,4</b>	<b>63,6</b>	<b>70,8</b>	<b>76,0</b>	<b>89,7</b>	<b>90,5</b>





**Рис. 3.** Вживаність новонароджених із низькою масою тіла при народженні (<1500 г) після перших 168 годин життя на 100 народжених живими

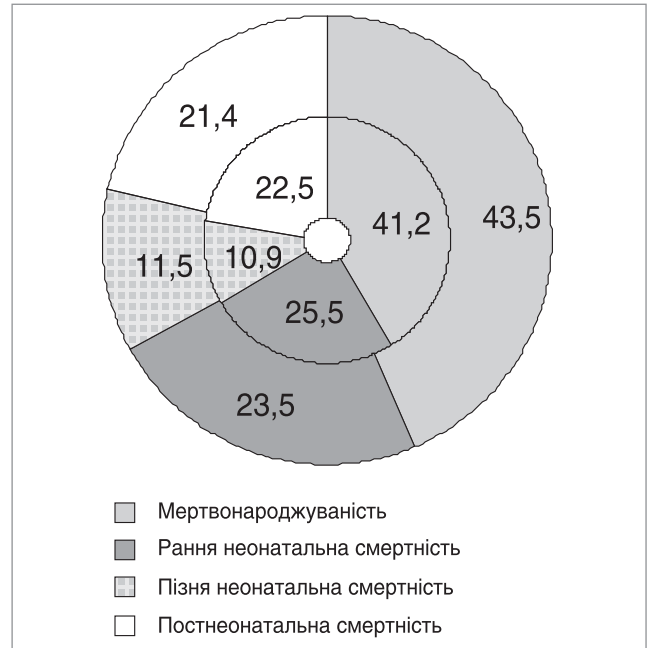
Як видно з рис. 2, вживаність новонароджених у перші 168 годин життя з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г коливалася від 50,9% у ЗПД I рівня до 64,4% у ЗПД II рівня, 63,6% у ЗПД III рівня, 70,8% у ПЦ III рівня Національного проекту, а вживаність новонароджених із масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г – відповідно 76,0%, 89,7%, 90,5% та 91,9%. За даними статистичної обробки виявлена достатня сила впливу як на вживаність немовлят із надзвичайно малою масою тіла при народженні, народжених в умовах ПЦ III рівня, порівняно з вживаністю цієї вагової групи немовлят, народжених в ЗПД I рівня – ВШ з 95% ДІ 2,3 (1,5–3,6), так і на вживаність новонароджених із масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г – ВШ з 95% ДІ 3,6 (2,4–5,4).

Слід зазначити, що в різних регіонах показники залежності вживаності новонароджених із надзвичайно малою масою тіла при народженні від рівня ЗПД мали різноспрямований характер. У Волинській, Дніпропетровській, Закарпатській, Київській, Кіровоградській, Миколаївській, Рівненській, Тернопільській, Черкаській, Чернівецькій та Чернігівській областях ці показники зростали зі збільшенням рівня ЗПД; у ЗПД II рівня Львівської і Харківської областей вони були нижчими, ніж у ЗПД I рівня; у ЗПД III рівня Вінницької, Івано-Франківської, Полтавської, Сумської, Херсонської, Хмельницької областей та м. Києва – нижчими, ніж у ЗПД II рівня, у ЗПД III рівня Запорізької, Львівської та Одеської областей – нижчими, ніж у ЗПД I та II рівнів, у ЗПД III рівня Житомирської області – нижчими, ніж у ЗПД I рівня.

Аналогічна ситуація виявлена щодо залежності вживаності новонароджених із масою тіла при народженні 1000–1499 г від рівня ЗПД – зростання вживаності зі збільшенням рівня ЗПД лише в Запорізькій, Одеській, Тернопільській областях та м. Києві. Наведені дані вказали на доцільність проведення перинатальних аудитів у регіонах, де відсутня пряма залежність вживаності новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні від рівня ЗПД.

Підтвердженням ефективності регіоналізації перинатальної допомоги є позитивна динаміка вживаності дітей упродовж років впровадження РПД (рис. 3).

У цілому по Україні, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, за період 2011–2014 рр. вживаність новонароджених із надзвичайно малою масою тіла при народженні збільшилася з 57,6% у 2011 р. до 65,1% у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 1,5 (1,3–1,8), а новонароджених із масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г – відповідно з 87,3% до 89,4%, ВШ з 95% ДІ 1,5 (1,2–1,7). Частота



**Рис. 4.** Структура фетоінфантильних втрат, Україна, 2011, 2014 рр. (%)

народжених хворими і захворілих новонароджених також мала тенденцію до зниження з 153,7 на 1000 народжених живими у 2011 р. до 149,8 у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 0,9 (0,9–0,9), у тому числі за рахунок зниження рівня захворюваності на внутрішньоутробну гіпоксію і асфіксію в пологах – 24,6 і 19,3, ВШ з 95% ДІ 0,8 (0,7–0,9). При цьому частота народжених хворими і захворілих недоношених новонароджених у 2011 р. була в 6,1 разу вищою, ніж доношених, а у 2014 р. – у 6,4 разу. Характерно, що на тлі більш високої вживаності новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні в умовах ПЦ III рівня Національного проекту захворюваність недоношених новонароджених у регіонах, де функціонують ПЦ III рівня Національного проекту, у 2014 р. була нижчою, ніж в інших регіонах України – 731,7 на 1000 народжених недоношеними і 812,4, ВШ з 95% ДІ 0,8 (0,7–0,9), зокрема, захворюваність недоношених новонароджених на інвалідизуючі стани – родову травму – 5,0 і 8,7, ВШ з 95% ДІ 0,6 (0,4–0,8) та внутрішньоутробну гіпоксію і асфіксію в пологах – 89,7 і 141,5, ВШ з 95% ДІ 0,6 (0,5–0,7) відповідно.

Ефективність впровадження РПД підтверджена позитивною тенденцією ФІВ. Вони є основним індикатором, що відображає проблеми перинатальної медицини. Цей показник дає змогу комплексно оцінити можливості сучасної медичної допомоги по народженню і виходжанню життєздатних дітей у віці до року, включає випадки мертвонародження і смерті дітей на першому році життя, дає змогу більш повно оцінити якість і адекватність діяльності служби охорони материнства і дитинства, виробити найбільш ефективні управлінські рішення з профілактики втрат життєздатних дітей першого року життя на всіх її етапах. За період впровадження РПД рівень ФІВ знизився з 15,2 на 1000 народжених живими і мертвими у 2011 р. до 13,8 у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 0,9 (0,8–0,9). У структурі ФІВ серед усіх втрат життєздатних дітей у віці до одного року переважала мертвонароджуваність, складаючи в середньому 42,7%, причому за досліджуваний період її питома вага збільшилася з 41,1% у 2011 р. до 43,5% у 2014 р. Друге місце посіли втра-

ти життєздатних дітей на першому тижні життя — 24,6% зі зменшенням їх частки з 25,5% до 23,5%, третє — втрати в постнеонатальному періоді — 21,9%, 22,5% та 21,4% відповідно. Останнє місце в структурі ФІВ посідали втрати немовлят у пізньому неонатальному періоді — 11,2% зі зростанням їх частки відповідно з 10,9% до 11,5%.

У цілому в зниженні рівня ФІВ життєздатних дітей позитивну роль відіграла малокова смертність, рівень якої знизився з 9,0 на 1000 народжених живими у 2011 р. до 7,8 у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 0,8 (0,8–0,9). При цьому позитивний вплив РПД характерний для зниження ранньої неонатальної смертності — 3,9 на 1000 народжених живими у 2011 р. і 3,26 у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 0,8 (0,8–0,9), та постнеонатальної смертності — 3,44 і 2,95 відповідно, ВШ з 95% ДІ 0,9 (0,8–0,9), при стабілізації рівня пізньої неонатальної смертності — 1,66 і 1,61, ВШ з 95% ДІ 0,9 (0,9–1,1). Відсутній позитивний вплив регіоналізації перинатальної допомоги і на рівень мертвороджуваності — 6,24 на 1000 народжених живими і мертвими у 2011 р. і 6,02 у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 0,9 (0,9–1,0).

Ефективність профілактики перинатальної патології підтверджена низьким із позитивною тенденцією коефіцієнтом співвідношення пізньої (П: 28 днів — 1 рік) і ранньої (Р: мертвороджуваність + 0–27 днів життя новонароджених) смертності життєздатних дітей (П/Р) — 0,29 у 2011 р. і 0,27 у 2014 році.

## Висновки

Дані дослідження підтверджують очікувані результати системи РПД.

У 2014 р. із загальної кількості пологів у ЗПД I рівня розроджено 36,5% жінок, II рівня — 46,8%, III рівня —

16,7%, що узгоджено з даними РПД у ННД. В умовах ЗПД III рівня розроджено 63,4% вагітних із вродженим вадами серця і 50,5% із хворобами системи кровообігу при порогових значеннях цих показників не менше 50,0% і 25–30% відповідно. Все ще низькими були індекси концентрації розроджень у ЗПД II–III рівнів вагітних з еклампсією тяжкого ступеня (78,1%) та у ЗПД III рівня вагітних із цукровим діабетом (46,8%) при порогових значеннях їх не менше 90%.

У цілому по Україні у ЗПД III рівня сконцентровано 59,0% розроджень немовлят із масою тіла при народженні 500,0–999,0 г та 52,9% — з масою тіла 1000,0–1499,0 г при збільшенні їх виживаності у перші 168 годин життя в цілому по Україні з 57,6% у 2011 р. до 64,2% у 2014 р. (ВШ з 95% ДІ 1,5 (1,3–1,8)) та з 87,3% до 89,9% (ВШ з 95% ДІ 1,5 (1,2–1,7)) відповідно. Характерна значно більша виживаність цих категорій новонароджених у ПЦ III рівня порівняно із ЗПД I рівня — 50,9% і 70,8% (ВШ з 95% ДІ 2,3 (1,5–3,6)) новонароджених із масою тіла при народженні 500,0–999,0 г та 76,0% і 91,2% (ВШ з 95% ДІ 3,6 (2,4–5,4)) — з масою тіла 1000,0–1499,0 г.

Ефективність впровадження РПД підтверджена позитивною тенденцією ФІВ із 15,2 на 1000 народжених живими і мертвими у 2011 р. до 13,8 у 2014 р., ВШ з 95% ДІ 0,9 (0,8–0,9) та коефіцієнту П/Р — 0,29 у 2011 р. і 0,27 у 2014 році.

## Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження планується провести з урахуванням відкоректованих індикаторів якості РПД та додаткового вивчення впливу РПД на довгостроковий стан здоров'я дітей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Костин И.Н. Стратегия перинатального риска — арифметика, спасающая жизнь / И.Н. Костин // Мед. аспекты здоровья женщины. — 2012. — № 4. — С. 5–16.
2. Моїсеєнко Р.О. Медико-соціальне обґрунтування оптимізації системи надання медичної допомоги дітям і матерям: автореф. дис. ... д-ра мед. наук за спец. 14.02.03 — «Соціальна медицина» / Р.О. Моїсеєнко. — Київ, 2013. — 44 с.
3. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні / МОЗ України; за ред. Р.О. Моїсеєнко. — К., 2012. — 135 с.
4. Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь: мат. учебн. сем. — Женева: ЕРБ ВОЗ, 2002 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://medical-diss.com>. — Название с экрана.
5. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности / В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 71. — С. 4–10.
6. Суханова Л.П. Оптимизация перинатальной помощи как важнейший фактор сохранения здоровья населения России: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.П. Суханова. — Киев, 2010. — 45 с.
7. Шабунова А.А. Социально-корректируемые факторы, влияющие на здоровье детей раннего возраста [Электронный ресурс] / А.А. Шабунова, В.В. Степаненко. — Режим доступа: [http://journal.vssc.ac.ru/php/jou/41/art41\\_09.php](http://journal.vssc.ac.ru/php/jou/41/art41_09.php). — Название с экрана.
8. Ainsworth M. The impact of adult deaths on the nutritional status of children [Electronic resource] / M. Ainsworth, I. Semali // In: Coping with AIDS: the economic impact of adult mortality on the African household. — Washington: DC, World Bank, 1998. — Access mode: <http://elibrary.worldbank.org/2266.pdf>. — Title from screen.
9. Cornette L. Transporting the sick neonate / L. Cornette // Current. Pediatr. — 2004. — № 14. — P. 20–25.
10. European indicators of health care during pregnancy, delivery and the postpartum period / K. Wildman, B. Blondel, J. Nijhuis [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2003. — № 11 (Suppl. 1). — P. 53–65.
11. Greisen G. Neonatal transfers — a thin layer of glue to keep the service network together? / G. Greisen // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2007. — № 92. — P. 159–160.
12. Guidelines for perinatal care. Fifth Edition. American Academy of Pediatrics // The American College of Obstetricians and Gynecologists. — 2002. — № 2. — 350 p.
13. Organisation of obstetric services for very preterm births in Europe: results from the MOSAIC project / Beatrice Blondel [et al.] // British J. of Gynecology. — 2010. — № 1. — P. 372–379.
14. Strong M.A. The effects of adult mortality on infant and child mortality. Unpublished paper presented at the Committee on Population Workshop on the Consequences of Pregnancy, Maternal Morbidity and Mortality for Women, their Families, and Society [Electronic resource] / M.A. Strong. — Washington: DC, 19–20 October, 1998. — Access mode: [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id). — Title from screen.
15. Subramaniam Ho.J.J. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants / Ho.J.J. Subramaniam, D.J. Henderson, P.G. Davis // The Cochrane Library. — 2008, Issue 2.

### Состояние регионализации перинатальной помощи в Украине

*Е.А. Дудина, А.В. Терещенко*

ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины», г. Киев, Украина  
Министерство здравоохранения Украины, г. Киев, Украина

**Цель** — проанализировать и оценить результаты внедрения регионализации перинатальной помощи.

**Пациенты и методы.** Проанализировано состояние регионализации перинатальной помощи по данным ее мониторинга и оценки.

**Результаты.** Достигнуты ожидаемые показатели доступности высокоспециализированной перинатальной помощи родоразрешений беременных с пороками сердца — 63,4%, болезнями системы кровообращения — 50,5%, преждевременными родами в сроке до 34 недель — 54,6%. Подтверждена гипотеза об увеличении выживаемости новорожденных в первые 168 часов жизни с массой тела при рождении 500,0–999,0 г и 1000,0–1499,0 г с 57,6% в 2011 г. до 64,2% в 2014 г. (ОШ с 95% ДИ 1,5 (1,3–1,8)) и с 87,3% до 89,9% (ОШ с 95% ДИ 1,5 (1,2–1,7)) соответственно и уменьшение фетоинфантильных потерь с 15,2 на 1000 рожденных живыми и мертвыми в 2011 г. до 13,8 в 2014 г., ОШ с 95% ДИ 0,9 (0,8–0,9).

**Выводы.** Полученные данные подтвердили ожидаемые результаты системы регионализации перинатальной помощи.

**Ключевые слова:** регионализация, перинатальный центр, новорожденные, выживаемость, фетоинфантильные потери.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):10-17;doi10.15574/PP.2015.63.10

### Condition of regionalization of perinatal care in Ukraine

*Ye. A. Dudina, A. V. Tereshchenko*

SI «Ukrainian Institute of Strategic Researches MoH of Ukraine», Kyiv, Ukraine  
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — the analysis and evaluation of implementation of regionalization of perinatal care.

**Patients and methods.** The condition of regionalization of perinatal care has been analysed according to its monitoring and evaluation.

**Results.** Expected indicators of accessibility to tertiary perinatal care of patrimonial sanctions of pregnant women with heart diseases — 63.4%, cardiovascular diseases — 50.5%, premature birth in term till 34 weeks — 54.6% have been achieved. The hypothesis of increase in survival rate of infants during the first 168 hours of life with birth weight 500.0–999.0 g and 1000.0–1499.0 g from 57.6% in 2011 up to 64.2% in 2014 (OR from 95% CI 1.5 (1.3–1.8)) and from 87.3% up to 89.9% (OR from 95% CI 1.5 (1.2–1.7)) respectively and decrease fetoinfantile losses from 15.2 per 1,000 live birth and dead in 2011 up to 13.8 in 2014, OR 95% CI 0.9 (0.8–0.9) is confirmed.

**Conclusions.** The received data have been confirmed expected results of regionalization of perinatal care system.

**Key words:** regionalization, perinatal center, infant, survival rate, fetoinfantile losses.

### Сведения об авторах:

---

**Дудина Елена Александровна** — к.мед.н., ст.н.сотр. отделения охраны здоровья матери и ребенка

ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины». Адрес: г. Киев, Волго-Донской пер., 3; тел. (044) 576-41-16.

**Терещенко Алена Васильевна** — Министерство здравоохранения Украины,

Статья поступила в редакцию 13.07.2015 г.

УДК 618.4-036-085

О.С. Загородня<sup>1</sup>, В.В. Біла<sup>2</sup>, С.С. Леуш<sup>1</sup>

## Інтранатальне застосування сульфату магнію — акушерський погляд на перинатальні наслідки

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Перинатальний центр м. Києва, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):18-22;doi10.15574/PP.2015.63.18

**Мета** — оцінити вплив інтранатальної магnezіальної терапії на показники неонатальної смертності, частоту основних ускладнень неонатального періоду та розвиток екстремально недоношених новонароджених протягом перших 2 років.

**Пацієнти та методи.** У дослідження були включені 187 роділь, що перебували в I періоді передчасних пологів. Усі пацієнтки мали одноплідну вагітність, головне передлежання плода, гестаційний термін від 24 до 27 тижнів і 6 днів. У 87 вагітних пологи розпочались на тлі цілого плодового міхура, у 100 — на тлі передчасного розриву плодових оболонок. Вагітні були розподілені на 2 групи. I група (90 пацієнток) отримувала стандартний комплекс медичної допомоги, регламентований клінічним протоколом МОЗ України «Передчасні пологи», — токолітичну терапію, профілактику синдрому дихальних розладів новонародженого, у разі передчасного розриву плодових оболонок — антибактеріальну терапію. II група (97 пацієнток), крім перерахованої терапії в пологах (активна фаза I періоду), отримувала сульфат магнію за схемою: інфузія 4 г магнію сульфату, розчинених у 200 мл фізіологічного розчину, яка тривала 1 год., у подальшому протягом ще 4 год. вагітні вводили інфузійно 4 г магнію сульфату в 400 мл фізіологічного розчину зі швидкістю 1 г (100 мл розчину) на годину. Сумарна доза магнію сульфату становила 8 г сухої речовини. Серед 187 новонароджених (випадків мертвонародження в дослідженні не було) вивчали середню оцінку за шкалою Апгар, показник ранньої та пізньої неонатальної смертності, частоту внутрішньошлункових крововиливів і ступінь їх тяжкості. Після переведення із відділення реанімації та інтенсивної терапії, а в подальшому після завершення лікування на II етапі виходжування, щомісяця протягом 2 років проводилась оцінка розвитку дітей за шкалою Бейлі (Bayli). Для статистичної оцінки отриманих відмінностей між групами застосовувався критерій кутового перетворення Фішера з визначенням вірогідності за коефіцієнтом Стьюдента (вірогідними вважали відмінності за  $p \leq 0,05$ ), а для підтвердження кількісних відмінностей між групами щодо розподілу новонароджених за тією чи іншою ознакою застосовувався критерій Колмогорова—Смірнова (групи вважали неоднорідними при  $S_{\text{емпір}} < S_{\text{крит}}$ )

**Результати.** Інтранатальна магnezіальна терапія не чинить негативного впливу на первинну адаптацію екстремально недоношених новонароджених, про що свідчить відсутність відмінностей в оцінці за шкалою Апгар і показниках ранньої неонатальної смертності новонароджених, що отримували її з метою нейропротекції, і тих, що отримували інтранатальне стандартне лікування.

**Висновки.** Застосування інтранатальної магnezіальної терапії дає змогу ефективно зменшити тяжкість внутрішньочерепних крововиливів в екстремально недоношених новонароджених. Проведення цієї терапії за описаною схемою сприяє поліпшенню нервово-психічного розвитку екстремально недоношених новонароджених, більш швидкому досягненню ними показників доношених дітей.

**Ключові слова:** сульфат магнію, нейропротекція, внутрішньошлункові крововиливи, шкала Бейлі.

### Вступ

У широкому арсеналі лікарських засобів, застосовуваних в акушерській практиці, важко знайти препарат із такою двозначною репутацією, як сульфат магнію. Відомий з другої половини ХХ ст. як засіб із потужною токолітичною дією він широко застосовується для лікування пізнього гестозу. Ще 10 років тому сульфат магнію в українських пологових відділеннях залишався препаратом першого вибору для пригнічення передчасної пологової діяльності, що не мав притаманних  $\beta$ -міметикам протипоказань (геморагічні виділення зі статевих шляхів, що часто супроводжують зміни шийки матки, вади серця, що особливо актуально в еру поширення скринінгової ехокардіографії та виявлення пролапсу мітрального клапану без гемодинамічних розладів). За таких умов ефекту «бомби» набули затвердження та публікація клінічного протоколу МОЗ України «Передчасні пологи» [3]. У протоколі окремим пунктом виділено не лише недоцільність застосування магнію сульфату з метою токолізу, але й можливу шкоду для новонародженого, що передусім полягає у зростанні ризику малюкової смертності. Така різка зміна ставлення до традиційного акушерського препарату обґрунтована низкою багатоцентрових досліджень, серед яких опублікований Кохрейнівський бібліотекою мета-аналіз «Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour» («Сульфат магнію для попередження передчасного народження при загрозі передчасних пологів») [7]. Автори проаналізували 54 дослідження, які за своїм дизайном та способом проведення відповідали вимогам доказової медицини та порівнювали ефективність застосування магнію сульфату та плацебо, інших доступних токолітиків, включаючи етаноловий спирт.

Результати мета-аналізу показали: 1. Застосування сульфату магнію не дає змоги вірогідно пролонгувати вагітність більше ніж на 48 годин. 2. Інфузія сульфату магнію призводить до зростання рівня малюкової смертності та смертності протягом 2 років життя.

Крім того, Nassar et al. (2006) показали ризик гіпокальціємії плода при тривалому призначенні сульфату магнію, щоправда результати отримані при застосуванні високих доз препарату. На підставі таких гучних результатів FDA у 2013 р. прийняла рішення про обмеження пролонгованого (більше ніж протягом 7 днів) застосування сульфату магнію з метою токолізу у зв'язку з ризиком гіпокальціємії, остеопорозу та переломів у новонародженого.

У неврології давно відома нейропротективна дія сульфату магнію. Яскраво її на прикладі лікування хворих із атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією описали Мурзалієв А. та ін. (2003). Призначення внутрішньовенного введення магнію сульфату сприяло позитивній динаміці загальної неврологічної симптоматики — зменшенню дратливості, емоційної лабільності, поліпшенню сну, зменшенню скарг на головний біль. Утім автори не виявили істотного покращення вогнищевої симптоматики: нормалізації рефлексів, зменшення вираженості паркінсонізму, чутливих розладів. Механізм такого нейропротекторного стосовно ішемії ефекту дослідники пояснюють роллю іонів  $Mg^{2+}$  в якості неконкурентного антагоніста N-метил-D-аспартат рецепторів, що активуються за умови ішемії головного мозку та забезпечують потрапляння іонів  $Ca^{2+}$  всередину клітини. Саме надлишкове надходження іонів  $Ca^{2+}$  в клітину приводить до деградації цитоскелету та білкових молекул позаклітинного матриксу, тобто до поглиблення ішемічного каскаду.

Уперше нейропротективну дію сульфату магнію стосовно внутрішньоутробного плода ґрунтовно описали Rouse D.J. et al. (2008), які показали, що призначення вагітним із передчасними пологами до 28 гестаційних тижнів магнію сульфату не вплинуло на рівень неонатальної смертності, проте істотно зменшило частоту дитячого церебрального паралічу в тих екстремально недоношених новонароджених, що вижили. Вах (2005) визначив дитячий церебральний параліч як групу розладів руху та постави, що зумовлюють порушення рухової активності та спричинені непрогресуючим ураженням головного мозку у фетальному або ранньому неонатальному періоді. Doyle (2009), провівши мета-аналіз застосування магнію сульфату саме з метою нейропротекції, заявив про зниження на 32% відносного ризику церебрального паралічу — з абсолютних значень 5,0% до 3,2%. Слід зауважити, що даний мета-аналіз стосувався всіх дітей, народжених передчасно, тому показники для екстремально недоношених новонароджених можуть різнитись.

Дослідження останніх років показали, що ні виділенням вагітних високого ризику за розвитком передчасних, ні широким призначенням профілактичних заходів, ні застосуванням токолітичних засобів чітко скерованої патогенетичної дії (прикладом таких є атосибан — специфічний блокатор рецепторів окситоцину) не вдається вірогідно знизити частоту передчасних пологів. Тому одним із головних завдань, що поставили перед перинатологами, є організація інтранатальної медичної допомоги майбутньому недоношеному пацієнту. Саме правильна організація ведення передчасних пологів — вибір часу припинення токолітичної терапії та індукції пологів, методу розродження, відтиснення пуповидної крові від плаценти до дитини зразу після народження, забезпечення умов для проведення реанімаційних заходів у пологовому залі — є шляхом поліпшення якості життя, прискорення темпів розвитку недоношеного новонародженого. Серед таких заходів важливе місце посідає нейропротекція, зокрема, застосування в пологах субстанцій, що, проникнувши до плода через плацентарний кровоток, посилюють його стійкість до дії чинників, які уражують нервову систему, — травми, гіпоксії тощо. Одним із новітніх засобів, запропонованих до такого використання, є креатин. Креатин представляє собою з'єднання гунідину, яке в клітині зберігається у фосфорильованому вигляді та за необхідності дисоціює з виділенням значної кількості енергії. Після численних досліджень у кардіології та спортивній медицині, що показали ефективність біологічно активної добавки на основі креатину в якості антиоксиданту, що підвищує енергетичні можливості тканини, повідомлення про ефективність застосування препарату в комплексному лікуванні демієлінізуючих захворювань, у науковому середовищі активно обговорюються можливи-

сті застосування препарату з метою нейропротекції не лише недоношеного плода, але й доношеного, що перебуває в умовах хронічної гіпоксії, яку виявлено сучасними діагностичними методами [6]. Також увагу привертає можливість застосування мелатоніну з метою захисту нервової системи плода від запального та гіпоксичного впливу внутрішньоутробно та в пологах [14]. Стосовно мелатоніну Willin et al. (2007) показали високий антиоксидантний потенціал, а Lekiz (2011) — значну ефективність щодо відновлення когнітивних функцій після перенесеного інсульту. Такі способи нейропротекції є перспективним, проте безпечним та ефективним його потребують подальшого вивчення.

Натомість застосування сульфату магнію з метою нейропротекції є досить вивченим питанням. Тому в умовах Перинатального центру м. Києва було впроваджено застосування інтранатальної магnezіальної терапії з метою нейропротекції екстремально недоношеного плода

**Мета** роботи — оцінити вплив інтранатальної магnezіальної терапії (ІМТ) на показники неонатальної смертності, частоту основних ускладнень неонатального періоду та розвиток екстремально недоношених новонароджених протягом перших 2 років.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження були включені 187 роділів, що перебували в І періоді передчасних пологів. Усі пацієнтки мали одноплідну вагітність, головне передлежання плода, гестаційний термін від 24 до 27 тижнів і 6 днів. У 87 вагітних пологи розпочались на тлі цілого плодового міхура, у 100 — на тлі передчасного розриву плодових оболонок.

Вагітні були розподілені на 2 групи. І група (90 пацієнток) отримувала стандартний комплекс медичної допомоги, регламентований клінічним протоколом МОЗ України «Передчасні пологи», — токолітичну терапію, профілактику синдрому дихальних розладів новонародженого, у разі передчасного розриву плодових оболонок — антибактеріальну терапію. ІІ група (97 пацієнток), крім перерахованої терапії в пологах (активна фаза І періоду), отримувала сульфат магнію за схемою: інфузія 4 г магнію сульфату, розчинених у 200 мл фізіологічного розчину, яка тривала 1 год., у подальшому протягом ще 4 год. вагітній вводили інфузійно 4 г магнію сульфату в 400 мл фізіологічного розчину зі швидкістю 1 г (100 мл розчину) на годину. Сумарна доза магнію сульфату становила 8 г сухої речовини.

Серед 187 новонароджених (випадків мертвонародження в дослідженні не було) вивчали середню оцінку за шкалою Апгар, показник ранньої та пізньої неонатальної смертності, частоту внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) і ступінь їх тяжкості. Після переведення із відділення реанімації та інтенсивної терапії, а в подальшому після завершення лікування на ІІ етапі виходжування,

Таблиця 1

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар

Оцінка за Апгар	I група (n=90)		II група (n=97)	
	абс.	%	абс.	%
	<i>I хвилина</i>			
1–3 бали	15	16,7	18	18,6
4–6 балів	75	83,3	79	81,4
	<i>V хвилина</i>			
1–3 бали	4	4,4	5	5,2
4–6 балів	84	93,4	89	91,7
7 та більше балів	2	2,2	3	3,1

**Внутрішньошлуночкові крововиливи в новонароджених**

ВШК, ступінь тяжкості	I група (n=90)		II група (n=97)	
	абс.	%	абс.	%
I ступінь	27	30,0 <sup>s</sup>	41	42,2 <sup>s</sup>
II ступінь	29	32,2	26	26,8
III ступінь	15	16,7	8	8,2
IV ступінь	6	6,7	5	5,2
Усього	77	85,6	80	82,4

Примітка: §  $\lambda_{\text{емпір}}$  більше за  $\lambda_{\text{крит.}}$  при порівнянні між групами I та II.

щомісяця протягом 2 років проводилась оцінка розвитку дітей за шкалою Бейлі (Bayli).

Шкала передбачає визначення за комплексом критеріїв, оцінених 0–2 балів, 3 доменів — когнітивного та моторного розвитку та поведінки. Кожен із доменів оцінюється окремо, оцінка 85–114 балів свідчить про нормальний рівень відповідного розвитку, 70–84 бали — про незначне відставання в розвитку, менше 69 балів — про глибоку затримку розвитку. І хоча застосування математичних шкал не є оптимальним способом індивідуальної оцінки новонародженого, ми використовували шкалу Бейлі для порівняння розвитку новонароджених між групами.

Для статистичної оцінки отриманих відмінностей між групами застосовувався критерій кутового перетворення Фішера з визначенням вірогідності за коефіцієнтом Стюдента (вірогідними вважали відмінності за  $p \leq 0,05$ ), а для підтвердження кількісних відмінностей між групами щодо розподілу новонароджених за тією чи іншою ознакою застосовувався критерій Колмогорова—Смірнова (групи вважали неоднорідними якщо  $\alpha_{\text{емпір}} < \alpha_{\text{крит.}}$ .)

**Результати дослідження та їх обговорення**

Насамперед при аналізі результатів дослідження слід зазначити, що застосування інтранатально сульфату магнію не підвищує частоти таких ускладнень пологів, як слабкість пологової діяльності, кровотеча в III періоді пологів, не спричинює додаткових показань до абдомінального розродження [1].

Використання інтранатальної магnezіальної терапії не мало впливу на оцінку екстремально недоношених новонароджених за шкалою Апгар (табл. 1). Середня оцінка за шкалою новонароджених I групи становила  $3,4 \pm 1,3$  балу на I хвилині та  $5,2 \pm 0,9$  балу на V хвилині, у II групі — відповідно  $4,1 \pm 1,4$  та  $5,4 \pm 1,9$  балу. Абсолютна більшість новонароджених обох груп мали оцінку 4–6 балів на I та на V хвилинах, кількість дітей, що при народженні мали оцінку 1–3 балів (критерій тяжкої гіпоксії), була однаковою в обох групах.

У цілому, одним із недоліків шкали Апгар є її низька інформативність у недоношених дітей, особливо це стосується малюків з екстремально низькою масою тіла [13]. Водночас, отримані результати свідчать про відсутність негативного впливу магnezіальної терапії в перші хвилини адаптації новонародженого (пригнічення дихання, рефлексів тощо).

Наступним результатом, що вивчався, була частота ВШК. Схильність недоношених дітей до розвитку ВШК зумовлена, серед інших причин, наявністю гермінативного матриксу, залежить від гестаційного віку, перебігу вагітності та пологів, особливостей метаболізму на клітинному та тканинному рівнях [4]. У таблиці 2 показано, що на тлі застосування інтранатальної магnezіальної терапії не виявлено зниження загальної частоти ВШК (тен-

денція до цього не має статистичної вірогідності), втім за ступенем тяжкості крововиливів між групами встановлено істотні відмінності.

Загальна частота ВШК у недоношених із вагою менше 1000 г, за даними Суліми О.Г. (2007), сягає 80–90%, на цей показник важко впливати. Втім, якщо в групі традиційного лікування 64,9% усіх крововиливів мали ступінь тяжкості II та більше, то в групі ІМТ більшість випадків усіх ВШК мали I ступінь тяжкості. ІМТ не чинила впливу на частоту ВШК IV ступеня з такою ж порожниною шлуночка.

Показник ранньої неонатальної смертності також не мав істотних відмінностей між групами, склавши серед новонароджених I групи 155% (протягом перших 7 днів життя померло 14 із 90 новонароджених) та 154% у II групі (15 із 97 новонароджених). Проте на рівні загального показника неонатальної смертності між групами отримано статистично вірогідні відмінності. Так, у I групі протягом 28 днів від народження померло 22 (244%) дитини, у групі ІМТ — лише 18 (185%). Така незначна відмінність свідчить про сприятливий вплив ІМТ на розвиток дитини вже після проходження критичних 7 днів життя.

Ця тенденція до позитивного впливу отримала ще більше значення при вивченні подальшого розвитку новонародженого. Кожні 3 місяці діти були оглянуті, а їх розвиток оцінений за шкалою Бейлі.

Закономірно, що екстремально недоношені діти мали знижені середні значення шкали Бейлі протягом першого року життя, проте вже наприкінці 24 міс. значення досягали рівнів доношених новонароджених. Важливою була різниця між новонародженими I та II груп — діти, що інтранатально отримували сульфат магнію із нейропротекторною метою більш швидко (вже на 19–20-му місяці) досягали рівня доношених новонароджених за 3 доменами, а також рідше мали оцінку одного із доменів, класифіковану як незначну або значну затримку розвитку (рис.).

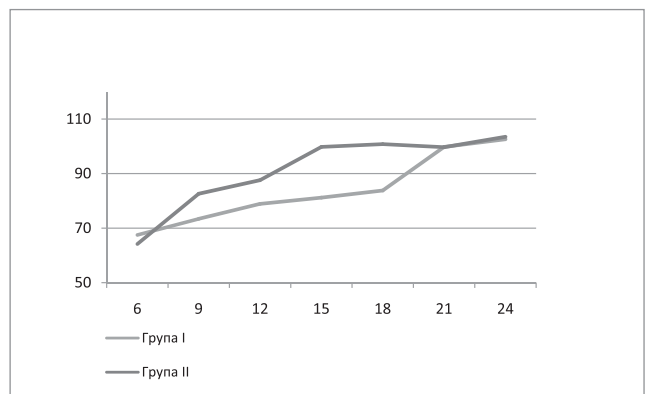


Рис. Розвиток пацієнтів за шкалою Бейлі

## Висновки

Таким чином, ІМТ не чинить негативного впливу на перинну адаптацію екстремально недоношених новонароджених, про що свідчить відсутність відмінностей в оцінці за шкалою Апгар і показниками ранньої неонатальної смертності новонароджених, що отримували її з метою нейропротекції, і тих, що отримували інтранатально стандартне лікування.

Застосування ІМТ дає змогу ефективно зменшити тяжкість внутрішньочерепних крововиливів в екстремально недоношених новонароджених

ІМТ за описаною схемою сприяє поліпшенню нерво-психічного розвитку екстремально недоношених новонароджених, більш швидкому досягненню ними показників доношених дітей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Нові погляди на застосування магнію сульфату в акушерстві / І.Б. Венцівська, В.В. Біла, С.Ст. Леуш [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2013. — Т. III, № 4. — С. 81—84.
2. О нейропротективном действии магния сульфата при ишемии головного мезга / А. Мурзалиев, С. Шлиффер, Г. Исмаилова, Н. Эрикбаева, М. Фирсова // Вестник КРСУ. — 2003. — № 7. — С. 12—18.
3. Про затвердження клінічних протоколів з акушерства та гінекології «Передчасні пологи»: наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 [Електронний документ]. — Режим доступу : [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua). — Назва з екрана.
4. Сулима Е.Г. Частота внутриматочных кровоизлияний у недоношених новонароджених в акушерських стаціонарах / Е.Г. Сулима, Г.Б. Эфендеева // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фізіологія та патологія новонароджених». — Київ, 2007. — С. 158—162.
5. Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged magnesium sulfate tocolysis / A. Nassar, K. Sakhel, H. Maarouf, G. Naassan, I. Usta // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 2006. — Vol. 85 (9). — P. 1099—1103.
6. Creatine for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus / H. Dickinson, E. Bain, D. Wilkinson [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2014. — Issue 12. Art. No.: CD010846. DOI: 10.1002/14651858.CD010846.pub2.
7. Crower C. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour / C. Crowther, J. Hiller, L. Doyle // The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002. — Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.
8. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L. Doyle, C. Crowther, P. Middleton [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2009. — Issue 1. [DOI:10.1002/14651858.CD004661.pub3].
9. Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion / A. Welin, P. Svedin, R. Lapatto [et al.] // Pediatric Research. — 2007. — Vol. 61, № 2. — P. 153—158.
10. Neuroprotection by melatonin after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats / T. Lekic, A. Manaenko, W. Rolland [et al.] // Acta Neurochirurgica. — 2011. — Vol. 111. — P. 201—206.
11. Proposed definition and classification of cerebral palsy / M. Bax, M. Goldstein, P. Rosenbaum [et al.] // Developmental Medicine and Child Neurology. — 2005. — Vol. 47. — P. 571—576.
12. Rouse D. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy / D. Rouse, D. Hirtz, E. Thom // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 28, № 359 (9). — P. 895—905.
13. The Apgar score revisited: influence of gestational age / E. Catlin, M. Carpenter, B. Brann [et al.] // J. Pediatr. — 1986. — Vol. 109. — P. 865—868.
14. Wilkinson D. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus (Protocol) / D. Wilkoxson, E. Brain, E. Wallace // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2013. — Issue 5. Art. No.: CD010527. DOI:10.1002/14651858.CD010527.

### Інтранатальное применение сульфата магния — акушерский взгляд на перинатальные последствия

А.С. Загородняя<sup>1</sup>, В.В. Белая<sup>2</sup>, С.Ст. Леуш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Перинатальный центр г. Киева, Украина

**Цель** — оценить влияние интранатальной магниевой терапии на показатели неонатальной смертности, частоту основных осложнений неонатального периода и развитие экстремально недоношенных новорожденных в течение первых 2 лет.

**Пациенты и методы.** В исследование были включены 187 рожениц, которые находились в I периоде преждевременных родов. Все пациентки имели одноплодную беременность, главное предлежание плода, гестационный срок от 24 до 27 недель и 6 дней. В 87 беременных роды начались на фоне целого плодового пузыря, в 100 — на фоне преждевременного разрыва плодовых оболочек. Беременные были распределены на 2 группы. I группа (90 пациенток) получала стандартный комплекс медицинской помощи, регламентированный клиническим протоколом МЗ Украины «Преждевременные роды», — токолитическую терапию, профилактику синдрома дыхательных расстройств новорожденного, а в случае преждевременного разрыва плодовых оболочек — антибактериальную терапию. II группа (97 пациенток), кроме перечисленной терапии в родах (активная фаза I периода), получала сульфат магния по схеме: инфузия 4 г магния сульфата, растворенных в 200 мл физраствора, которая длилась 1 час., в последующем в течение еще 4 час. беременной вводили инфузионный 4 г магния сульфата в 400 мл физраствора со скоростью 1 г (100 мл раствора) на час. Суммарная доза магния сульфата составляла 8 г сухого вещества. Среди 187 новорожденных (случаев мертворождения в исследовании не было) изучали среднюю оценку по шкале Апгар, показатель ранней и поздней неонатальной смертности, частоту внутриматочного кровоизлияния и степень их тяжести. После перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии, а в дальнейшем после завершения лечения на II этапе выживания, ежемесячно в течение 2 лет проводилась оценка развития детей по шкале Бейли (Bayli). Для статистической оценки полученных отличий

между группами применялся критерий углового превращения Фишера с определением достоверности по коэффициенту Стьюдента (достоверными считали отличия при  $p \leq 0,05$ ), а для подтверждения количественных отличий между группами относительно распределения новорожденных по тому или другому признаку применялся критерий Колмогорова—Смирнова (группы считались неоднородными если  $\alpha_{\text{эмпир}} < \alpha_{\text{крит}}$ ).

**Результаты.** Интранатальная магниезиальная терапия не оказывает негативного влияния на первичную адаптацию экстремально недоношенных новорожденных, о чем свидетельствует отсутствие отличий в оценке по шкале Апгар и показателях ранней неонатальной смертности новорожденных, что получали ее с целью нейропротекции, и тех, которые получали интранатально стандартное лечение.

**Выводы.** Применение интранатальной магниезиальной терапии позволяет эффективно уменьшить тяжесть внутричерепного кровоизлияния в экстремально недоношенных новорожденных. Проведение этой терапии по описанной схеме способствует улучшению нервно-психического развития экстремально недоношенных новорожденных, более быстрому достижению ими показателей доношенных детей.

**Ключевые слова:** сульфат магния, нейропротекция, внутрижелудочковые кровоизлияния, шкала Бейли.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):18-22;doi10.15574/PP.2015.63.18

**Intranatal administration of magnesium sulfate - obstetric point of view on perinatal outcomes**

**A.S. Zagorodnyaya<sup>1</sup>, V.V. Belaya<sup>2</sup>, S.St. Leush<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv Perinatal Center, Ukraine

**Objective:** to evaluate the effect of magnesia intranatal therapy on neonatal mortality, rate of major complications of neonatal period and the development of extremely premature infants within the first 2 years.

**Patients and methods.** The study included 187 pregnant women in the I period of preterm birth. Pregnant women were divided into 2 groups: group I (90 patients) received a standard set of medical care; group II (97 women) in addition to standard therapy in birth had received magnesium sulfate by the proposed scheme. The total dose of magnesium sulfate was 8 g of dry substance. Among the 187 infants was studied average Apgar score, the rate of early and late neonatal mortality, intraventricular hemorrhage and degree of their severity. After examination once a month for 2 years has been assessed infant development by Beyli scale. For statistical evaluation of the differences between the groups was used Fisher's test with determination the reliability by Student's coefficient (considered reliable differences when  $p \leq 0.05$ ), and for confirmation of the quantitative differences between the groups was used Kolmogorov-Smirnov's criteria (groups considered to be heterogeneous if  $\alpha_{\text{эмпир}} > \alpha_{\text{крит}}$ ).

**Results.** Intranatal use of magnesium sulfate by the proposed scheme does not alter the Apgar score at birth, by other words, not adversely affected on breathing and reflexes. A tendency for decreasing of the frequency of intraventricular hemorrhage and changes in their structure with a predominance of lighter forms is shown. The dynamics of the preterm infants development by Beyli scale, especially more rapid achievement of the level of healthy peers by those patients who received intranatal magnesian therapy in order to neuroprotection is demonstrated.

**Conclusions.** Application of intranatal magnesian therapy allows effectively reduce the severity of intracranial hemorrhage and improves neuropsychological development of extremely premature infants and to a more rapid achievement of indicators of term infants.

**Key words:** magnesium sulfate, neuroprotection, intraventricular hemorrhage, Beyli scale.

---

**Сведения об авторах:**

**Загородняя Александра Сергеевна** — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, б-р Т. Шевченка, 17; тел. (044) 235-14-79; e-mail: gyner2007@gmail.com

**Белая Виктория Владимировна** — к.мед.н., гл. врач Перинатального центра г. Киева.

Адрес: г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел. (044) 522 87 45.

**Леуш Сергей Станиславович** — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, Волго-Донской пер., 3; тел. (044) 576-41-16.

Статья поступила в редакцию 01.07.2015 г.



УДК 618.25-053.1:618.3/-073.4-8

Г.О. Гребініченко

## Аналіз даних ультразвукового дослідження дихоріальних діамніотичних двієнь у вагітних групи високого ризику

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):23-28;doi10.15574/PP.2015.63.23

**Мета** — проаналізувати частоту і структуру патології, діагностованої при ультразвуковому дослідженні дихоріальних діамніотичних двієнь у вагітних високого ризику.

**Пацієнти та методи.** Комплексне пренатальне обстеження при багатоплідній вагітності проводилось на підставі протоколів ультразвукового обстеження в різні терміни вагітності, аналізу даних біохімічного скринінгу. У I триместрі визначалася кількість і розташування плодів міхурів, ембріонів, жовчних мішків, оцінювалася конкордантність / дискордантність розмірів ембріонів, комірцевих просторів; у II та III триместрах — кількість та розташування плодів, конкордантність / дискордантність їх розмірів (за очікуваною масою, розміром окружності живота) та статі, кількість та розташування плацент, локалізації місць виходу пуповини, структура амніотичної перетинки, кількість амніотичної рідини. На підставі отриманих даних визначались хоріальність, амніотичність, наявність неспецифічних і специфічних для багатоплідної вагітності ускладнень, розроблявся план пренатального спостереження. За показаннями проводились інвазивні дослідження з метою визначення каріотипу одного або обох плодів. Ультразвукове дослідження проводилось на сканерах «HDI 4000», ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10.

**Результати.** Частина дихоріальних діамніотичних двієнь серед обстежених жінок за наявності специфічної та неспецифічної патології плода дорівнює 44,6% і достовірно менша ( $p < 0,01$ ), ніж у групі з нормальним розвитком (63,3%). Частота вроджених вад розвитку плода, діагностованих при таких двійнях у вагітних високого ризику зі спонтанною вагітністю, достовірно перевищує частоту після екстракорпорального запліднення у 1,8 разу. Частим ускладненням в обстежених дихоріальних діамніотичних двієнь є ембріональні втрати в I триместрі; при природних вагітностях зазначена патологія діагностується достовірно частіше (28,7%), ніж після екстракорпорального запліднення (12%), ( $\varphi = 2,618$ ,  $p < 0,01$ ). Ідіопатична затримка росту одного з плодів при дихоріальних діамніотичних двійнях визначається вже в II триместрі, її частота при спонтанних вагітностях становить 4,87%, після екстракорпорального запліднення — 16% ( $\varphi = 2,327$ ,  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Ультразвукове обстеження при вагітності двійнею є важливою складовою пренатального спостереження, що дає змогу визначити тип плацентарної, діагностувати патологію, розробити план перинатального ведення пацієнток.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку, ультразвукове дослідження, пренатальна діагностика, дихоріальна діамніотична двійня.

### Вступ

Ультразвукове дослідження відіграє значну роль при пренатальному спостереженні багатоплідної вагітності. Раннє встановлення діагнозу, визначення хоріальності та амніотичності є надзвичайно важливим, оскільки саме від цих даних залежить інтенсивність спостереження та акушерська тактика [1, 7].

Класичні ультразвукові ознаки хоріальності та амніотичності залишаються найбільш ефективними. Основними ознаками дихоріальності в малих термінах є візуалізація в порожнині матки двох окремих плідних яєць, пізніше в I триместрі — наявність ознаки «лямбда», що заповнена хоріальною тканиною в місці прикріплення амніотичної перетинки [16]. У II триместрі про дихоріальність свідчить різна стать плодів, окремо розташовані плаценти, багатшарова амніотична перетинка; при близько розташованих плацентах також можна виявити ознаку «лямбда» [2, 9].

Дихоріальні двійні в більшості випадків є дизиготними, але до 10–15% цих двієнь є ідентичними, монозиготними. Описана методика визначення зиготності при ультразвуковому дослідженні шляхом встановлення наявності одного або двох жовтих тіл в яєчниках вагітної жінки [32]. Проте переважна більшість дослідників погоджуються з тим, що не зиготність, а хоріальність визначає характер ускладнень при двійнях.

При близькому розташуванні плацент у дихоріальних близнюків часто використовують поняття «злиття», що відображає неможливість візуалізувати межу між двома плацентами. Проте «злиття» плацентарної тканини при дихоріальному типі плацентарції супроводжується не тільки відповідною ультразвуковою картиною. Існують повідомлення про наявність анастомозів, розвиток фето-фетального трансфузійного синдрому, синдрому акардії-ацефалії при монозиготних дихоріальних двійнях [7, 33, 35].

До казуїстичних випадків належить дихоріальна моноамніотична двійня, що утворюється внаслідок спон-

танної або ятрогенної септостомії. Такий діагноз можливий лише за наявності достовірної документації хоріальності та амніотичності в I триместрі, як правило, можлива візуалізація залишків амніотичної перетинки [24].

Досить часто при ультразвуковому дослідженні дихоріальної двійні визначається анембріонія в одному з плідних міхурів, а також замирання одного з ембріонів, з неможливістю ультразвукової візуалізації його в більш пізні терміни (синдром зниклого близнюка, «vanishing twin syndrome») [3]. За даними [34], 10,4% одноплідних вагітностей після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є похідними від двійні.

Зазначена патологія клінічно може проявлятися кров'янистими виділеннями, але найчастіше є «випадковою знахідкою» при ультразвуковому дослідженні. За даними літератури, при синдромі зниклого близнюка можуть мати місце зміни рівнів гормонів біохімічного скринінгу I триместру [30], контамінація матеріалу при біопсії хоріона [31], контамінація матеріалу при дослідженні вільної ДНК плода в крові матері [10]. Крім того, у вагітних після ДРТ зростає частота народження дітей з малою масою тіла, передчасних пологів, неврологічних ускладнень у новонароджених [34].

Частота вроджених вад розвитку (ВВР) при багатоплідній вагітності вища, ніж при вагітності одним плодом. У дизиготних двієнь частота ВВР для кожного плода така сама, як при одноплідній вагітності, тоді як у монозиготних близнюків ВВР зустрічаються у 2–3 рази частіше [7]. Найбільш поширеними є вроджені вади центральної нервової системи (ЦНС), серця, сечостатевої системи, шлунково-кишкового тракту та передньої черевної стінки [17]. Аномальний розвиток можливий як в одного, так і в обох плодів при одній вагітності, патологія може бути однаковою, конкордантною, або різною, дискордантною. При дихоріальних двійнях частіше відмічається дискордантна патологія, але можлива і конкордантна при монозиготних близнюках [7].

Існують дані про зростання загальної частоти ВВР плода при одноплідній вагітності після ДРТ на 30–40% [4], достовірно зростає частота септальних дефектів серця, розщеплення верхньої губи, щелепи та піднебіння, атрезії стравоходу та аноректальної атрезії [5]. За даними [12], значно зростає частота аненцефалії у плода при вагітності двійнею після ДРТ. При порівнянні загальної частоти ВВР між двійнями після ДРТ і спонтанними двійнями [18] не відмічається достовірних відмінностей, але до групи порівняння зі спонтанними двійнями увійшли і монохоріальні двійні, частота ВВР серед яких є вищою, що могло вплинути на результат дослідження.

Аналіз пренатального обстеження дихоріальних діамніотичних двієнь при синдромі зниклого близнюка у вагітних групи високого ризику показав достовірне зниження частоти ВВР у плодів, що залишилися, порівняно з двійнями, у яких зазначене ускладнення не діагностовано [22].

У літературі описано наявність міхурового замету в одному плідному міхурі при дихоріальних діамніотичних двійнях. Дана патологія зустрічається дуже рідко, частота її точно не встановлена, за даними різних авторів, вона коливається від 1 на 20 000 до 1 на 100 000 та має високий ризик акушерських ускладнень, таких, як мимовільний викидень, передчасні пологи, прееклампсія, затримка росту другого плода [8, 20].

Ультразвукове дослідження є єдиною можливістю оцінити стан позаплідних структур — плацент, пуповин, навколоплідної рідини. Часте ускладнення, притаманне і багатопліддю, і вагітностям після ДРТ, — це низька плацентажія, крайове або повне передлежання плаценти. Дана патологія не завжди має клінічні прояви і діагностується переважно під час ультразвукового обстеження. За даними [23], частота крайового або повного передлежання плаценти в пацієнток з двійнею при огляді у 15 тижнів становить 28,3%. Встановлення такого діагнозу в ранні терміни потребує ультразвукового спостереження в динаміці вагітності. «Персистенція» патологічного розташування плаценти відносно огляду в 15–19 тижнів вагітності становить 1,1% при крайовому та 28,1% при повному передлежанні, щодо огляду у 20–23 тижні — 3,4% і 72,1%, у 24–27 тижнів — 14,4% та 100%, у 28–31 тиждень — 28% та 100%, у 32–35 тижнів — 96,6% та 100% відповідно.

Частота такої особливості розвитку плода, як єдина артерія пуповини, збільшується при вагітності двійнею. Вона є однаковою при дихоріальному та монохоріальному типах плацентажії. Наявність дискордантності за цією ознакою в монозиготних близнюків свідчить проти теорії виключно генетичного походження даної аномалії. На відміну від одноплідної вагітності, у III триместрі значно рідше визначається компенсаторне розширення діаметру єдиної артерії пуповини, тому ризик затримки росту таких плодів вищий [29].

Крайове, оболонкове прикріплення пуповини часто діагностується при вагітності двійнею. За даними [6], у більш ніж 80% дизиготних дихоріальних двієнь визначається центральне прикріплення пуповини, серед монозиготних дихоріальних двієнь цей показник вірогідно менший (65%), серед монозиготних монохоріальних — 53%. Дослідники вказують на достовірно меншу масу тіла при народженні в близнюків із будь-яким типом плацентажії, що мали периферичне прикріплення пуповини. Монозиготні дихоріальні близнюки на тлі «злиття» плацент та ацентричного виходу пуповини мали масу тіла при народженні в середньому на 300 г меншу, ніж ті, що мали повністю роздільні плаценти та центральне прикріплення пуповини.

Точне встановлення терміну вагітності є важливим завданням ультразвукового дослідження. Найбільш точним вважається визначення терміну вагітності в I триместрі за куприко-тім'яним розміром (КТР) більшого плода [14]. У II триместрі цінність кожного з основних біометричних показників оцінюється різними дослідниками неоднаково, найбільш точним параметром вважається окружність голівки більшого плода або середній розрахунок терміну за всіма показниками [27].

Ультразвукове обстеження при двійнях дає можливість не тільки оцінити абсолютні розміри ембріона та плода, але й порівняти отримані виміри між собою. Введено поняття дискордантності для вимірів, отриманих у близнюків [21].

Проводяться дослідження наслідків дискордантності, визначеної для таких параметрів, як КТР, комірцевий простір, окружність живота, очікувана маса плода та інші. Помірна дискордантність серед двієнь зустрічається досить часто. При дискордантності очікуваної маси плодів понад 25% значно зростає ризик анте- та неонатальної смертності [36].

За даними [11], серед вагітних із дихоріальними діамніотичними двійнями, у яких не було діагностовано спонтанної редукції одного з ембріонів, ВВР і хромосомної патології плода, при дискордантності КТР ембріонів понад 9% частота прееклампсії та передчасного розриву плодових оболонок достовірно вища. Дослідження, в якому з аналізу не виключались дихоріальні двійні з ВВР у одного з плодів [15], показує більшу частоту загибелі плода та більшу частоту ВВР за наявності дискордантності розмірів КТР понад 11%.

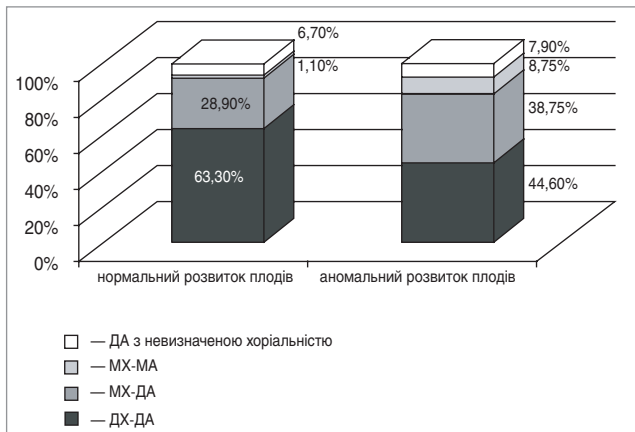
Велике когортне дослідження свідчить, що незалежно від типу плацентажії дискордантність ембріонів за КТР  $\leq 19\%$ , виявлена в терміні від 7 + 0 до 9 + 6 тижнів вагітності, є предиктором загибелі меншого ембріону протягом I триместру [14].

Існують дані щодо наявності кореляції розмірів комірцевого простору ембріонів при дихоріальних діамніотичних двійнях. Враховуючи це, наводиться модифікація обчислення ризику хромосомної патології в I триместрі, відповідно до якого, при розрахунку беруться до уваги показники комірцевого простору обох ембріонів [26].

Порівняння дає змогу раніше запідозрити або діагностувати порушення росту плода. За даними [28], синдром затримки росту плода (маса плода при народженні менше 5 перцентилів) за відсутності діагностованих ВВР при дихоріальній діамніотичній двійні спостерігається в обох плодів у 8,9% випадків, в одного з плодів — у 25% випадків.

Моніторинг довжини шийки матки при багатоплідній вагітності також є важливою складовою ультразвукового спостереження; «золотим стандартом» вважається трансвагінальне вимірювання. Наразі ведуться чисельні дослідження та дискусії щодо визначення порогового показника довжини шийки матки, а також ефективності різних методів ведення вагітності двійнею при вкороченні шийки матки (накладання шва, встановлення акушерського песарю, застосування гормональних препаратів тощо). У більшості досліджень «вкороченою» вважається шийка матки менше 25 мм [25], деякі дослідники застосовують порогове значення 38 мм [13].

У вітчизняних публікаціях, присвячених багатоплідній вагітності, недостатньо висвітлені статистичні дані щодо частоти і спектра ВВР та іншої патології плода, а також патології позаплідних структур, діагностованих при ультразвуковому дослідженні двієнь залежно від хоріальності та амніотичності. Такі інформація є важли-



**Рис. 1.** Структура обстежених двійнь природного походження згідно з хоріальністю та амніотичністю при нормальному розвитку плодів та за наявності патології (%)

вою для оптимізації ультразвукового пренатального спостереження багатоплідної вагітності та надання інформаційної підтримки родині.

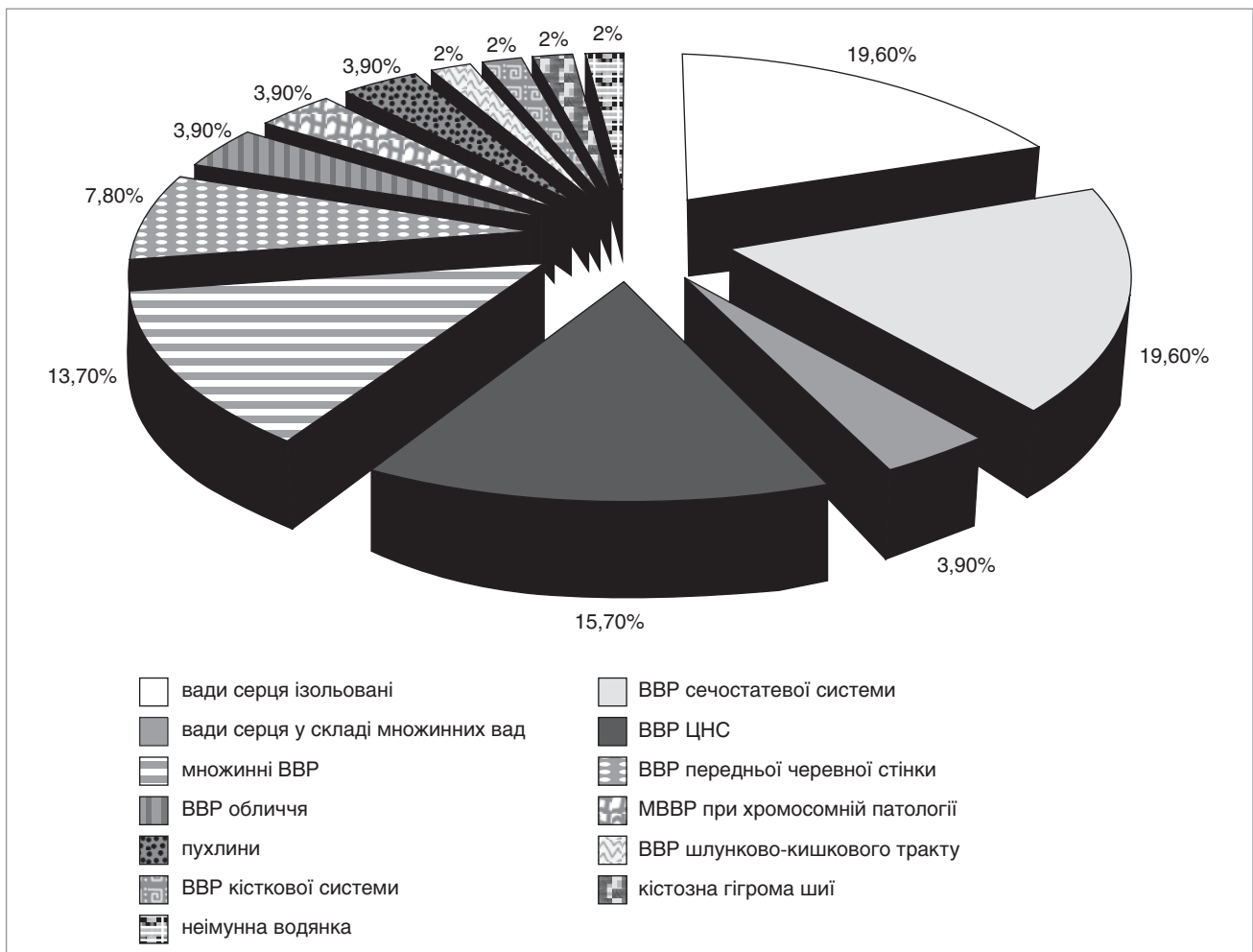
**Мета** роботи — проаналізувати частоту і структуру патології, діагностованої при ультразвуковому дослідженні дихоріальних діамніотичних двійнь у вагітних високого ризику, скерованих до відділення медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» протягом 11 років.

## Матеріали та методи дослідження

Комплексне пренатальне обстеження при багатоплідній вагітності проводилося на підставі протоколів ультразвукового обстеження в різні терміни вагітності, аналізу даних біохімічного скринінгу. У I триместрі визначалася кількість і розташування плодових міхурів, ембріонів, жовчних мішків, оцінювалася конкордантність / дискордантність розмірів ембріонів, комірцевих просторів; у II та III триместрах — кількість та розташування плодів, конкордантність / дискордантність їх розмірів (за очікуваною масою, розміром окружності живота) та статі, кількість та розташування плацент, локалізації місць виходу пуповини, структура амніотичної перетинки, кількість амніотичної рідини. На підставі отриманих даних визначались хоріальність, амніотичність, наявність неспецифічних і специфічних для багатоплідної вагітності ускладнень, розроблявся план пренатального спостереження. За показаннями проводились інвазивні дослідження з метою визначення каріотипу одного або обох плодів. Ультразвукове дослідження проводилося на ультразвукових діагностичних сканерах «HDI 4000», ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10.

## Результати дослідження та їх обговорення

У відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» обстежено 381 вагітну з двійнею: у 86,6% випадків (n=330) вагітність була природною, у 13,4% випадків (n=51) — у результаті використання ДРТ.



**Рис. 2.** Структура вроджених вад розвитку, діагностованих у дихоріальних діамніотичних двійнь природного походження (%)

Серед двієнь природного походження 164 (49,7%) були дихоріальними-діамніотичними (ДХ-ДА), 119 (36%) — монохоріальними-діамніотичними (МХ-ДА), 22 (6,7%) — МХ-МА, 25 (7,6%) — із невизначеною хоріальністю. Серед двієнь після ДРТ 50 (98,04%) були ДХ-ДА, 1 (1,96%) — МХ-ДА.

Специфічна або неспецифічна патологія була діагностована у 240 (72,7%) вагітних із природною двійнею, нормальний розвиток плодів мав місце у 90 (27,3%) вагітних.

У пацієнок зі спонтанною вагітністю окремих аналіз хоріальності та амніотичності при нормальному розвитку плодів та за наявності патології (рис. 1) виявив, що в першому випадку спектр відповідав популяційному, частка ДХ-ДА двієнь дорівнювала 63,3%. У групі двієнь зі специфічною та неспецифічною патологією частина ДХ-ДА дорівнювала 44,6% і була достовірно меншою, ніж показник у групі з нормальним розвитком ( $p < 0,01$ ).

У вагітних зі спонтанними ДХ-ДА двійнями нормальний розвиток плодів мав місце у 34,8% випадків ( $n=57$ ), патологія виявлена в 65,2% ( $n=107$ ). При ДХ-ДА двійнях після ДРТ нормальний розвиток плодів відмічався в 50% випадків ( $n=25$ ), патологічний — у 50% ( $n=25$ ).

Серед вагітних групи високого ризику з ДХ-ДА двійнею ВВР плода в групі з вагітністю природного походження діагностувалися у 28,7% ( $n=47$ ) жінок. При двійнях після використання ДРТ — у 16% випадків ( $n=8$ ), що достовірно нижче, ніж при спонтанних ДХ-ДА двійнях ( $\phi=1,907$ ,  $p < 0,05$ ). ВВР у обох плодів відмічався при спонтанних двійнях у 4 випадках, після ДРТ — в 1 випадку.

Спектр ВВР, діагностованих у 51 плода з природних ДХ-ДА двієнь, наведений на рисунку 2.

Перше місце посіли ізольовані вади серця та ВВР сечостатевої системи — по 19,6%, друге — ВВР ЦНС (15,7%), четверте — множинні ВВР (13,7%).

Серед 9 плодів ДХ-ДА двієнь після ДРТ у 2 (22,2%) були ВВР ЦНС, у 2 (22,2%) — множинні ВВР, до складу яких входили вроджені вади серця, також по 1 випадку відмічався ізольована ВВС, ВВР обличчя, передньої черевної стінки (омфалоцеле), шлунково-кишкового тракту, кістозне утворення черевної порожнини.

Аналіз ембріональних втрат у I триместрі вагітності показав таке. Серед спонтанних ДХ-ДА двієнь ембріональні втрати діагностувалися у 47 (28,7%) вагітних: з них у 44 випадках в одному амніотичному міхурі. В 11 випадках виявлялася анембріонія в одному плідному міхурі, у 33 — завмирання одного з ембріонів, із них у 3 випадках мав місце специфічний різновид ембріональних втрат при вагітності двійнею — паперовий плід. У 3 обстежених відмічався ембріональні втрати в обох амніотичних міхурах: у 2 випадках — завмирання обох ембріонів, в 1 випадку — поєднання анембріонії в одному плодовому міхурі та завмирання ембріона в другому.

Серед ДХ-ДА двієнь після ДРТ спонтанні ембріональні втрати в I триместрі виявлялися у 6 (12%) вагітних, що достовірно нижче, ніж при спонтанних ДХ-ДА двійнях, ( $\phi=2,618$ ,  $p < 0,01$ ). У всіх випадках відмічався втрати в одному амніотичному міхурі. У 3 вагітних у I триместрі проводилась редукція одного з ембріонів у репродуктивних клініках, у тому числі в 1 випадку — після діагностованої ВВР ЦНС.

При ДХ-ДА двійнях після ДРТ затримка росту одного з плодів діагностувалася у 8 (16%) обстежених, в усіх випадках відмічалася ідіопатична затримка росту плода, яка визначалася вже в II триместрі. У 3 випадках при обсте-

женні в динаміці констатовано загибель плодів із затримкою росту: в 1 випадку — у II триместрі, у 2 інших випадках — у III триместрі. Загальна частота загибелі одного плода при ДХ-ДА двійнях після ДРТ становила 6%.

Синдром затримки росту в 1 з плодів при природних ДХ-ДА двійнях мав місце у 14 (8,5%) обстежених. У 2 випадках затримка росту плода діагностувалася за наявності хромосомної патології в плода, у 5 випадках — за наявності ВВР. Ідіопатична затримка росту одного з плодів мала місце у 8 випадках у II триместрі. Частота ідіопатичної затримки росту плода при спонтанних ДХ-ДА двійнях у II триместрі становила 4,87% і була достовірно нижчою, ніж у групі вагітних після ДРТ ( $\phi=2,327$ ,  $p < 0,01$ ).

У II триместрі було 7 (4,3%) випадків загибелі одного плода при природній ДХ-ДА двійні у II та III триместрах: у 2 випадках загибель плода відбулась після репродуктивних втрат в одному плідному міхурі в I триместрі; у 3 випадках мала місце загибель плода із затримкою росту; в 1 випадку відмічалася загибель плода з діагностованою хромосомною патологією (синдром Дауна).

Точну причину ранніх репродуктивних втрат при двійнях важко встановити. Вважають, що вони не відрізняються від таких при одноплідній вагітності — анеуплоїдії, інфекції, гормональні чинники, порушення процесів імплантації / плацентації та інші. При багатоплідній вагітності визначають можливий вплив так званої «внутрішньоматкової скупченості» («intrauterine crowding»), коли підвищується ризик порушення процесів імплантації, плацентації та інших ускладнень, за наявності двох та більше плідних яєць.

Менша частота ранніх ембріональних втрат серед обстежених ДРТ-двієнь порівняно з природними двійнями може бути пояснена відбором для ембріотрансферу найкращих ембріонів, а також суттєвою періімплантаційною медикаментозною підтримкою в пацієнок з екстракорпоральним заплідненням. Проте повною мірою нівелювати вплив чинників, що призводять до порушення процесів формування плаценти, вірогідно, не вдасться — це може пояснити більшу, ніж серед природних ДХ-ДА двієнь, частоту ідіопатичної затримки росту плода.

## Висновки

Частина ДХ-ДА двієнь серед обстежених жінок за наявності специфічної та неспецифічної патології плода дорівнює 44,6% і достовірно менша ( $p < 0,01$ ), ніж у групі з нормальним розвитком (63,3%).

Частота ВВР плода, діагностованих при ДХ-ДА двійнях у вагітних високого ризику зі спонтанною вагітністю, достовірно перевищує частоту при ДХ-ДА двійні після ДРТ у 1,8 рази.

Частим ускладненням у обстежених ДХ-ДА двієнь є ембріональні втрати в I триместрі; при природних вагітностях зазначена патологія діагностується достовірно частіше (28,7%), ніж у пацієнок після ДРТ (12%), ( $\phi=2,618$ ,  $p < 0,01$ ).

Ідіопатична затримка росту одного з плодів при ДХ-ДА двійнях визначається вже в II триместрі, її частота при спонтанних вагітностях становить 4,87%, при вагітностях після ДРТ — 16% ( $\phi=2,327$ ,  $p < 0,01$ ).

Ультразвукове обстеження при вагітності двійнею є важливою складовою пренатального спостереження, що дає змогу визначити тип плацентації, діагностувати патологію, розробити план перинатального ведення пацієнок.

## ЛІТЕРАТУРА

- Вдовиченко Ю.П. Перинатальні наслідки багатоплідності / Ю.П. Вдовиченко, А.В. Ткаченко // Одеський мед. журнал. — 2005. — № 2 (88). — С. 56—60.
- Некрасова Е.С. Многоплодная беременность / Е.С. Некрасова. — 1-е изд. — Москва: Реал Тайм, 2009. — 144 с.
- Репродуктивні втрати, що специфічні для вагітності двійнею / І.Ю. Гордієнко, Г.О. Гребініченко, О.М. Тарапура [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2013. — С. 85—88.
- Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects — a systematic review / M. Hansen, C. Bower, E. Milne [et al.] // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20. — P. 328—338.
- Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States / J. Reefhuis, M.A. Honein, L.A. Schieve1 [et al.] // Human Reproduction. — 2009. — Vol. 24. — P. 360—366.
- Birthweight in liveborn twins: the influence of the umbilical cord insertion and fusion of placentas / R.J.F. Loosa, C. Deroma, R. Deroma, R. Vlietinck // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2001. — Vol. 108. — P. 943—948.
- Blickstein I. Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation, and Perinatal Outcome / I. Blickstein, L. G. Keith // Informa Healthcare. — 2 ed. — 2005. — 976 p.
- Copeland J.W. Dizygotic twin pregnancy with a normal fetus and a nodular embryo associated with a partial hydatidiform mole / J.W. Copeland, J. Stanek // Pediatr. Dev. Pathol. — 2010. — Vol. 13 (6). — P. 476—480.
- Current practices in determining amnionity and chorionicity in multiple gestations / J.J. Wan, D. Schrimmer, V. Tache [et al.] // Prenat. Diagn. — 2011. — Vol. 31. — P. 125—130.
- Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test / K.J. Curnow, L. Wilkins-Haug, A. Ryan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 212 (1). — P. 79.e1—9.
- Discordance of first-trimester crown-rump length is a predictor of adverse outcomes in structurally normal euploid dichorionic twins / R. Fareeduddin, J. Williams, I. Solt [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2010. — Vol. 29. — P. 1439—1443.
- Do assisted conception twins have an increased risk for anencephaly? / I. Ben-Ami, Y. Edel, O. Barel [et al.] // Human Reproduction. — 2011. — Vol. 26, №12. — P. 3466—3471.
- Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial) / S.M.S. Liem, G.J. van Baaren, F.M.C. Delemarre [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 44. — P. 338—345.
- Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review / F. D'Antonio, A. Khalil, E. Mantovani and B. Thilaganathan // Human Reproduction. — 2013. — Vol. 28, № 10. — P. 1—7.
- First-trimester growth discordance and adverse pregnancy outcome in dichorionic twins / L.M. Harper, K.A. Roehl, A.O. Odibo, A.G. Cahill // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 41. — P. 627—631.
- First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy / T. Dias, T. Arcangeli, A. Bhide [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 38. — P. 530—532.
- Glinianaia S.V. Congenital anomalies in twins: a register-based study / S.V. Glinianaia, J. Rankin and C. Wright // Human Reproduction. — 2008. — Vol. 23, № 6. — P. 1306—1311.
- Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort / J.L. Zhu, O. Basso, C. Obel [et al.] // BMJ. — 2006. — Vol. 30. — P. 679.
- Landy H.J. The vanishing twin: a review / H.J. Landy and L.G. Keith // Human Reproduction Update. — 1998. — Vol. 4, № 2. — P. 177—183.
- Massive necrosis of a complete hydatidiform mole in a twin pregnancy with a surviving coexistent fetus / M. Okumura, K. Fushida, R.P.V. Francisco [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2014. — Vol. 33. — P. 177—183.
- Miller J. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management / J. Miller, S.P. Chauhan, A.Z. Abuhamad // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 206 (1). — P. 10—20.
- Pathology of co-twins with «vanished twins» in high risk pregnancy / I. Gordienko, G. Grebinichenko, O. Tarapurova [et al.] // Twin Research and Human Genetics. — 2014. — Vol. 17 (Special Issue 05). — P. 438.
- Persistence of placenta previa in twin gestations based on gestational age at sonographic detection / K.S. Kohari, A.S. Roman, N.S. Fox [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2012. — Vol. 31. — P. 985—989.
- Prenatal diagnosis of spontaneous septostomy in dichorionic diamniotic twins and review of the literature / C. Jeanty, E. Newman, P. Jeanty [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2010. — Vol. 29. — P. 455—463.
- Roman A. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies / A. Roman, B. Rochelson, N.S. Fox // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 212 (6). — P. 788.e1—6.
- Screening for trisomies in dichorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness according to the mixture model / D. Wright, A. Syngelaki, I. Staboulidou [et al.] // Prenat. Diagn. — 2011. — Vol. 31. — P. 16—21.
- Second-trimester assessment of gestational age in twins: validation of singleton biometry charts / T. Dias, T. Arcangeli, A. Bhide [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 37. — P. 34—37.
- Second-trimester estimated fetal weight and discordance in twin pregnancies association with fetal growth restriction / N.S. Fox, D.H. Saltzman, R. Schwartz [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2011. — Vol. 30. — P. 1095—1101.
- Single umbilical artery in twin pregnancies / J. Klatt, A. Kuhn, M. Baumann and L. Raio // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 39. — P. 505—509.
- Spencer K. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers / K. Spencer, I. Staboulidou, K.H. Nicolaidis // Prenat. Diagn. — 2010. — Vol. 30. — P. 235—240.
- The vanishing twin: an explanation for discordance between chorionic villus karyotype and fetal phenotype / K.S. Reddy, M.B. Petersen, S.E. Antonarakis, K.J. Blakemore // Prenat. Diagn. — 1991. — Vol. 11 (9). — P. 679—684.
- Tong S. Determining zygosity in early pregnancy by ultrasound / S. Tong, B. Vollenhoven and S. Meagher // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 23. — P. 36—37.
- Twins, placentas, and genetics: acardiac twinning in a dichorionic, diamniotic, monozygotic twin gestation / C.A. French, F.R. Bieber, D.H. Bing, D.R. Genest // Hum. Pathol. — 1998. — Vol. 29 (9). — P. 1028—1031.
- Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons / A. Pinborg, O. Lidegaard, N. Freiesleben, A.N. Andersen // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22. — P. 2707—2714.
- Vascular anastomoses in dichorionic diamniotic-fused placentas / M.P. Foschini, L. Gabrielli, T. Dorji [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2003. — Vol. 22 (4). — P. 359—361.
- Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort / F. D'Antonio, A. Khalil, T. Dias and B. Thilaganathan // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 41. — P. 643—648.

**Анализ данных ультразвукового исследования дихориальных диамниотических двоен у беременных группы высокого риска**

**А.А. Гребиниченко**

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

**Цель** — проанализировать частоту и структуру патологии, диагностированной при ультразвуковом исследовании дихориальных диамниотических двоен у беременных высокого риска.

**Пациенты и методы.** Комплексное пренатальное обследование при многоплодной беременности проводилось на основании протоколов ультразвукового обследования в разные сроки беременности, анализа данных биохимического скрининга. В I триместре определялось количество и расположение плодовых пузырей, эмбрионов, желчных мешков, оценивалась конкордантность / дискордантность размеров эмбрионов, воротниковых пространств; в II и III триместрах — количество и расположение плодов, конкордантность / дискордантность их размеров (по ожидаемой массе, размеру окружности живота) и пола, количество и расположение плацент, локализации мест выхода пуповины, структура амниотической перепонки, количество амниотической жидкости. На основании полученных данных определялись хориальность, амниотичность, наличие неспецифических и специфических для многоплодной беременности осложнений, разрабатывался план пренатального наблюдения. По показаниям проводились инвазивные исследования с целью определения кариотипа одного или обоих плодов. Ультразвуковое исследование проводилось на сканерах «HDI 4000», ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10.

**Результаты.** Часть дихориальных диамниотических двоен среди обследованных женщин при наличии специфической и неспецифической патологии плода составляет 44,6% и достоверно меньше ( $p < 0,01$ ), чем в группе с нормальным развитием (63,3%). Частота врожденных пороков развития плода, диагностированных при таких двойнях у беременных высокого риска со спонтанной беременностью, достоверно превышает частоту после экстракорпорального оплодотворения в 1,8 раза. Частым осложнением в обследованных дихориальных диамниотических двоен являются эмбрионные потери в I триместре; при естественных беременностях указанная патология диагностируется достоверно чаще (28,7%), чем после экстракорпорального оплодотворения (12%), ( $\varphi = 2,618$ ,  $p < 0,01$ ). Идиопатическая задержка роста одного из плодов при дихориальных диамниотических двойнях определяется уже во II триместре, ее частота при спонтанных беременностях составляет 4,87%, после экстракорпорального оплодотворения — 16% ( $\varphi = 2,327$ ,  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Ультразвуковое обследование при беременности двойней является важной составляющей пренатального наблюдения, что позволяет определить тип плацентации, диагностировать патологию, разработать план перинатального ведения пациенток.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, ультразвуковое исследование, пренатальная диагностика, дихориальная диамниотическая двойня.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):23-28;doi10.15574/PP.2015.63.23

**Data analysis of ultrasound examination dichorionic diamniotic twins in high risk pregnant women**

**A.A. Grebinichenko**

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

**Objective:** to analyze the frequency and structure of the disease diagnosed during the ultrasound examination dichorionic diamniotic twins in high risk pregnant women.

**Patients and methods.** Complex prenatal examination during the multiple pregnancy was carried out on the basis of protocols ultrasound examination at different stages of pregnancy and data analysis of biochemical screening. In the I trimester was determined the number and location of fetal bladder, embryos, bile bags, evaluated concordant / discordant embryos dimensions, collar space. During the II and III trimester were found the number and arrangement of embryos, concordant / discordant of their size (by the expected mass, size of abdominal circumference) and gender, the number and location of the placenta, the place of location of umbilical cord the output structure of the amniotic membrane and amniotic fluid. According to the obtained data were determined chorionic, amniotic, the presence of non-specific and specific complications of multiple pregnancy. Also prenatal care plan was developed. According to the testimony were carried out invasive studies for the determination of the karyotype of one or both fetuses. Ultrasound examination was performed with the use of scanners «HDI 4000», ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10.

**Results.** The percent part of dichorionic diamniotic twins among the women with specific and nonspecific fetal abnormalities were 44.6%. It is significantly lower ( $p < 0.01$ ) than in the group with normal development (63.3%). The frequency of congenital malformations of the fetus, diagnosed in such twins in high risk pregnant women with a spontaneous pregnancy rate was significantly higher than after in vitro fertilization in 1.8 times. A frequent complication in the examined dichorionic diamniotic twins was embryonic losses in the I trimester; under natural pregnancies present pathology is diagnosed significantly more often (28.7%) than after in vitro fertilization (12%), ( $\varphi = 2,618$ ,  $p < 0.01$ ). Idiopathic delay in the growth of one of the fetus during the dichorionic diamniotic twins have been determined in the second trimester, its frequency in spontaneous pregnancy is 4.87%, after in vitro fertilization — 16% ( $\varphi = 2,327$ ,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Ultrasound examination during the pregnancy with twins is an important part of prenatal monitoring, which allows to determine the type of placenta, to find pathology, to develop a plan of prenatal patient's conduction.

**Key words:** congenital malformations, ultrasound examination, prenatal diagnosis, dichorionic diamniotic twins.

**Сведения об авторах:**

**Гребиниченко Анна Александровна** — к.мед.н., ст.науч.сотр. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины». г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; e-mail: grebinichenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.08.2015 г.

УДК 616.2-053.31-07

І.І. Редько

## Сучасний погляд на лікування внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):29-33;doi10.15574/PP.2015.63.29

**Мета** — оптимізувати лікувальну тактику в новонароджених із внутрішньоутробними вірусними інфекціями шляхом вивчення показників імунологічного статусу та метаболічних процесів у динаміці захворювання.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 834 матері та їхні хворі новонароджені з підозрою на внутрішньоутробну інфекцію. Основну групу спостереження становили 224 новонароджені з верифікованими внутрішньоутробними вірусними інфекціями, контрольну — 30 здорових новонароджених. Вивчено стан гуморальної та клітинної ланок імунітету, інтерференового статусу та метаболічних процесів у динаміці захворювання.

**Результати.** Встановлено, що в гострий період внутрішньоутробних вірусних інфекцій спостерігається зниження відносного вмісту CD3+, CD4+, CD19+, коефіцієнта супресії, функціональної активності нейтрофілів, дефіцит інтерференового статусу у вигляді зниження ІФН- $\alpha$ , підвищення рівня МДА та зниження рівня каталази при всіх клінічних формах інфекції. На підставі системного аналізу імунологічного гомеостазу доведено доцільність застосування диференційного підходу до лікувальної тактики при різних клінічних варіантах інфекції з метою корекції порушень імунітету та метаболічних процесів.

**Висновки.** Застосування в комплексі противірусної, імуномодуючої терапії в сполучі з метаболічними препаратами спричиняє більш виражений системний ефект порівняно з монотерапією незалежно від клінічної форми інфекції.

**Ключові слова:** внутрішньоутробні вірусні інфекції, імунітет, метаболічні процеси, лікування.

### Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства, перинатології, неонатології та педіатрії. Інфекції, набуті від матерів під час вагітності і пологів, істотно впливають не тільки на перинатальну захворюваність і смертність, але й визначають прогноз щодо здоров'я дітей у наступні вікові періоди [1, 2, 5].

Внутрішньоутробні інфекції залишаються епідеміологічно некерованою проблемою і не піддаються терапевтичному контролю як під час вагітності, так і після народження інфікованої дитини, відсутня в більшості випадків верифікація збудника ВУІ [1, 2].

Останніми десятиліттями стало очевидним, що одне з перших місць за частотою та негативними наслідками для дитини посідають внутрішньоутробні вірусні інфекції (ВВІ) [3, 4, 5, 6]. Незважаючи на достатню кількість наукових робіт, присвячених проблемі ВУІ, сьогодні залишається безліч невирішених питань щодо інформативних методів експрес-діагностики, ефективних методів лікування, оскільки до кінця не з'ясовані патогенетичні механізми захворювання.

**Мета** роботи — оптимізувати лікувальну тактику в новонароджених (НН) з ВВІ шляхом вивчення показників імунологічного статусу та метаболічних процесів у динаміці захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів і їхніх хворих НН із підозрою на ВУІ в перші три доби життя. Предметом поглибленого дослідження була група з 224 хворих НН із верифікованою ВВІ. Контрольну групу склали 30 здорових НН.

Використовувалися методи загальноклінічні та спеціального дослідження. Для верифікації етіологічного збудника ВУІ застосовувалися прямі і непрямі методи лабораторної діагностики: культуральний, люмінесцентна мікроскопія, імуноферментний аналіз (ІФА) специфічних антитіл і антигенів, серодіагностика (парні сироватки в реакції пасивної гемаглютинації), імунохроматографічний аналіз, модифікована реакція зв'язування комплексу з діагностичними полі- та моновалентними ентено-вірусними сироватками, полімеразна ланцюгова реакція,

бактеріологічні методи. Матеріалом для обстеження слугували пуповинна кров, кров із периферичної вени, змиви і зіскрібки з носоглотки, сеча, фекалії.

Методи оцінки імунного статусу включали дослідження вмісту сироваткових IgG, A, M у плазмі крові методом простої радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini et al. (1965). Вміст фракцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+ вивчався методом моноклональних антитіл (ВМУ, Вітебськ, Біларусь); за допомогою тесту відтворення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), визначення індексу завершеності фагоцитозу, фагоцитарного числа, індексу активації нейтрофілів.

Кількісне визначення інтерферонів-альфа (ІФН- $\alpha$ ) і гама ( $\gamma$ ) проводилося методом ІФА на фотометри-аналізаторі SUNRISE («TECAN» Австрія) з використанням тест-систем «Гамма-ІФН-ІФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Росія).

Інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначалася за рівнем його стабільного продукту — малонного діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом Я.І. Андреевої та співавт. (1985), С.Н. Суплотова та співавт. (1986).

Стан показників антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) оцінювався за активністю ключового антиоксидантного ферменту — каталази. Активність каталази в сироватці крові визначалася за методом М. А. Королюк та співавт. (1988). Оптична щільність вимірювалася на спектрофотометрі СД-46 (СРСР).

Показники клітинної та гуморальної ланок імунітету визначалися в дебюті захворювання, на момент клінічного одужання та через 6, 12 місяців після одужання.

Порівняльний аналіз імунологічного статусу в дітей з ВВІ та системний аналіз ефективності терапії захворювання проводилися методом кореляційних структур. Усі діти з ВВІ були поділені на 4 групи (по 30 дітей): 1-а — з моновірусними інфекціями, 2-а — з мікст-вірусно-вірусними, 3-я — з мікст-вірусно-бактеріальними, 4-а — з мікст-вірусно-TORCH. Контрольну групу склали 30 здорових НН. У кожній групі діти були поділені на 3 підгрупи («а», «b», «с») залежно від індивідуальної терапії. У підгрупі «а» діти отримували базисну (традиційну) терапію. У підгрупах «b» та «с» на тлі базисної терапії отримували додаткові препарати противірусної та імунокоригуючої дії: внутрішньовенний імуноглобулін, специ-

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика показників функціональної активності нейтрофілів у новонароджених груп спостереження до лікування, % (M±m)**

Показник	Група				
	контрольна n=30	1-а n=30	2-а n=30	3-я n=30	4-а n=30
ФІН	62,2±3,9	62,5±3,6	65,0±9,4	61,1±3,1 <sup>2</sup>	60,2±6,7 <sup>2,3</sup>
ФЧН	5,6±1,4	4,46±1,1 <sup>1</sup>	5,4±1,8	4,7±1,4	4,73±1,4 <sup>2</sup>
ІЗФ	1,03±0,23	1,04±0,2 <sup>1</sup>	1,1±0,2 <sup>2</sup>	0,95±0,2 <sup>3</sup>	0,84±0,2 <sup>1</sup>
НСТ-тест (сп)	20,6±4,4	27,6±11,4 <sup>1</sup>	27,2±11,3 <sup>1</sup>	23,0±7,7	21,5±9,2 <sup>1</sup>
Індекс НСТ-тесту (сп)	0,61±0,3	0,83±0,6 <sup>1</sup>	0,68±0,5 <sup>2</sup>	0,5±0,6 <sup>1</sup>	0,27±0,1 <sup>1,2</sup>
НСТ-тест (стим)	33,8±7,0	19,9±1,9 <sup>1</sup>	24,9±2,8 <sup>1,2</sup>	16,5±2,0 <sup>1,2,3</sup>	19,2±1,9 <sup>1,3,4</sup>

Примітки. 1 – статистично значуща різниця з показником контрольної групи (p<0,05); 2 – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи (p<0,05); 3 – статистично значуща різниця з показником 2-ї групи (p<0,05); 4 – статистично значуща різниця з показником 3-ї групи (p<0,05).

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика деяких показників гуморальної ланки імунітету в новонароджених груп спостереження до лікування, г/л (M±m)**

Показник	Група				
	контрольна n=30	1-а n=30	2-а n=30	3-я n=30	4-а n=30
IgG	6,6±0,8	6,2±2,4 <sup>1</sup>	7,4±3,6 <sup>1</sup>	5,49±3,7 <sup>1</sup>	3,6±1,1 <sup>1,2,3</sup>
IgA	0,33±0,15	0,07±0,08 <sup>1</sup>	0,09±0,1 <sup>1</sup>	0,05±0,15 <sup>1</sup>	0,02±0,17 <sup>1</sup>
IgM	0,42±0,2	0,5±0,4 <sup>1</sup>	0,48±0,4	0,35±0,2	0,47±0,4

Примітки. 1 – статистично значуща різниця з показником контрольної групи (p<0,05); 2 – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи (p<0,05); 3 – статистично значуща різниця з показником 2-ї групи (p<0,05).

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика показників кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів у новонароджених груп спостереження до лікування (M±m)**

Показник	Група				
	контрольна n=30	1-а n=30	2-а n=30	3-я n=30	4-а n=30
Лейкоцити, г/л	10,4±0,8	14,5±9,0 <sup>1</sup>	8,4±3,8 <sup>1,2</sup>	7,1±4,9 <sup>1,2,3</sup>	13,5±10,6 <sup>1,3,4</sup>
Лімфоцити, %	37,7±18,5	39,8±17,5 <sup>1</sup>	52,6±29,8 <sup>1,2</sup>	40,6±25,9 <sup>1,2</sup>	36,7±18,5 <sup>1,2</sup>
Лімфоцити, абс.	4,48±0,9	4,48±2,5 <sup>1</sup>	5,4±1,7 <sup>1,2</sup>	4,7±1,9 <sup>1</sup>	4,39±2,5 <sup>1</sup>
CD3+, %	61,2±3,1	58,9±3,1	55,6±5,5 <sup>1</sup>	54,8±5,5 <sup>1</sup>	53,8±4,5 <sup>1,2,3,4</sup>
CD3+, абс.	2,7±0,7	3,3±2,4 <sup>1</sup>	3,6±1,07 <sup>1,2</sup>	3,0±0,89 <sup>3</sup>	3,1±0,8 <sup>2,3,4</sup>
CD4+, %	38,1±2,7	37,4±3,6	37,3±5,8 <sup>2</sup>	35,0±3,7 <sup>1,3</sup>	33,3±4,0 <sup>1</sup>
CD4+, абс.	2,29±0,49	2,53±1,7	2,33±0,82 <sup>1,2</sup>	2,13±0,7 <sup>3</sup>	1,95±0,58 <sup>3</sup>
CD8+, %	19,0±3,7	25,9±6,1 <sup>1</sup>	26,4±6,7 <sup>1,2</sup>	25,2±4,7 <sup>1,2</sup>	22,6±7,4 <sup>1</sup>
CD8+, абс.	0,92±0,27	1,77±1,4 <sup>1</sup>	1,67±0,9 <sup>1,2</sup>	1,52±0,9 <sup>1,2,3</sup>	1,29±0,9 <sup>1,2,3</sup>
CD4+ / CD8+, %	2,0±0,2	1,46±0,4 <sup>1</sup>	1,42±0,4 <sup>1</sup>	1,4±0,2 <sup>1</sup>	1,47±0,2 <sup>1,4</sup>
CD16+, %	17,1±1,9	21,7±7,2 <sup>1</sup>	22,3±7,0 <sup>1,2</sup>	18,1±9,6 <sup>1,3</sup>	17,4±5,5 <sup>1</sup>
CD16+, абс.	1,52±0,4	1,79±1,3	1,46±1,2 <sup>1,2</sup>	1,58±1,7 <sup>1,3</sup>	1,14±1,4 <sup>1,2</sup>
CD25+, %	19,3±2,2	21,1±6,0	23,9±6,4 <sup>1,2</sup>	21,1±6,0	20,8±11,8 <sup>1</sup>
CD25+, абс.	1,8±0,16	1,43±0,8 <sup>1</sup>	1,48±0,7 <sup>1</sup>	1,43±0,8 <sup>1,3</sup>	1,6±1,4 <sup>1,3</sup>
CD19+, %	24,3±4,4	23,6±8,3	26,6±8,1 <sup>2</sup>	22,4±7,0 <sup>3</sup>	19,5±4,1 <sup>1</sup>
CD19+, абс.	1,41±0,5	1,59±1,3	1,79±1,3 <sup>2</sup>	1,36±0,8 <sup>1,3</sup>	1,24±0,9 <sup>1</sup>

Примітки. 1 – статистично значуща різниця з показником контрольної групи (p<0,05); 2 – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи (p<0,05); 3 – статистично значуща різниця з показником 2-ї групи (p<0,05); 4 – статистично значуща різниця з показником 3-ї групи (p<0,05).

фічні імуноглобуліни, рекомбінантні інтерферони, флаваноїди та метаболічні (препарати карніелю).

У 1-ї групі діти в підгрупі «b» отримували рекомбінантний інтерферон по 150 тис. МО 2 рази на день ректально – 10 дб; у підгрупі «с» – комплексну терапію (інтерферони, флаваноїди та метаболічні препарати). У 2-й та 3-й групах діти в підгрупі «b» отримували рекомбінантні інтерферони, у підгрупі «с» – інтерферони, внутрішньовенний імуноглобулін, метаболічні препарати. У 4-й групі діти в підгрупі «b» отримували інтерферони, у підгрупі «с» – інтерферони, специфічні імуноглобуліни, метаболічні препарати.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з обчисленням параметричних і непараметричних критеріїв. Статистичний аналіз здійснювався з використанням пакету програм «Statistica 6.0» для персональних комп'ютерів.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Серед загальної кількості обстежених хворих НН діагноз ВУІ верифіковано у 708 (84,9%) дітей, серед яких ВВІ склали 224 (31,6%).

Серед 224 дітей з ВВІ моновірусні (ізольовані) інфекції визначалися в 32 (14,3%), мікст-форми інфекцій – у 192 (85,7%), з них у 77 (34,4%) – мікст-вірусні інфекції, у 62 (27,7%) – вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6%) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції. У дітей з ВВІ при верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначався у 15,6%, парагрипу – у 20,5%, аденовірус – у 40,6%, РС-вірус – у 27,2%, ентеровіруси – у 48,2%, цитомегаловірус – у 56,6%, ВПГ-2 – 22,6%.

Стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у дітей з ВВІ визначався в гострий період захворювання. Порівняльна характеристика проводилася з контрольною гру-



Таблиця 4

**Стан продукції сироваткових ІФН-α та ІФН-γ у новонароджених із вродженими вірусними інфекціями до лікування, пг/мл (M±m)**

Показник	Група				
	контрольна n=30	1-а n=30	2-а n=30	3-я n=30	4-а n=30
ІФН-α	4,88±2,9	4,5±6,8 <sup>1</sup>	1,75±0,65 <sup>1</sup>	2,3±4,3 <sup>1</sup>	1,23±2,1 <sup>1</sup>
ІФН-γ	7,1±3,0	8,8±12,4 <sup>1</sup>	6,9±8,9 <sup>1,2</sup>	7,2±2,5 <sup>1,2</sup>	3,2±4,9 <sup>1</sup>

Примітки. 1 – статистично значуща різниця з показником контрольної групи (p<0,05); 2 – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи (p<0,05).

Таблиця 5

**Порівняльна характеристика деяких показників перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи захисту в новонароджених із вродженими вірусними інфекціями до лікування (M±m)**

Показник/од. вимірювання	Група				
	контрольна n=30	1-а n=30	2-а n=30	3-я n=30	4-а n=30
МДА, мкмоль/л	1,62±1,5	5,46±2,1 <sup>1</sup>	6,4±2,8 <sup>1</sup>	5,27±2,8 <sup>1</sup>	4,3±1,3 <sup>1,2</sup>
Каталаза, мкат/л	23,7±7,4	23,3±2,66	22,4±12,7 <sup>2</sup>	21,4±5,9 <sup>2</sup>	9,6±1,9 <sup>1</sup>

Примітки. 1 – статистично значуща різниця з показниками контрольної групи (p<0,05); 2 – статистично значуща різниця з показниками 1-ї групи (p<0,05).

пою. Аналіз проведених досліджень показав, що в групі дітей з моно- та мікст-вірусно-вірусними інфекціями знижувалися деякі показники функціональної активності нейтрофілів (ФЧН, НСТ-тесту стимульованого), тоді як у групах із вірусно-бактеріальними та вірусно-TORCH-інфекціями відзначалося виражене зниження резервних можливостей імунітету з тенденцією до виснаження, про що свідчило більш виражене зниження не тільки ФЧН, НСТ-тесту стимульованого, але й зниження ІЗФ та індексу НСТ-тесту спонтанного (табл. 1).

Порівняльна характеристика деяких показників гуморального імунітету виявила, що при вірусно-бактеріальних і вірусно-TORCH інфекціях спостерігалось пригнічення гуморальної ланки у вигляді достовірного зниження ІgG порівняно з показником контрольної групи (табл. 2).

Аналіз показників кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів показав, що в гострий період захворювання у всіх дітей груп спостереження знижувався відносний вміст CD3, CD4, коефіцієнта супресії, але вірогідна різниця з показниками контрольної групи відмічалася в дітей при мікст-формах інфекцій (2-а, 3-я та 4-а групи). У 3-й та 4-й групах зменшувалася абсолютна кількість CD4 зі статистично значущою різницею з показником 2-ї групи (табл. 3).

У всіх дітей груп спостереження в гострий період захворювання знижувався рівень ІФН-α, але статистично значуща різниця відзначалася тільки в групах із мікст-інфекціями порівняно з показниками контрольної групи. Зниження ІФН-α зі статистично значущою різницею з показником контрольної групи спостерігалось тільки в дітей зі змішаними та вірусно-TORCH-інфекціями (табл. 4).

Аналіз досліджень показав, що у всіх дітей у гострий період захворювання підвищувався рівень МДА зі статистично значущою різницею з показником контрольної групи та знижувався рівень каталази (табл. 5).

На підставі результатів клінічного спостереження, змін показників імунологічного статусу та метаболічних процесів (ПОЛ, АОСЗ) у гострий період захворювання доведено доцільність застосування індивідуальних підходів до лікувальної тактики залежно від клінічної форми інфекції та змін в імунологічному статусі з метою противірусної терапії та корекції порушень імунітету і метаболічних процесів.

Проведений системний аналіз ефективності терапії методом кореляційних структур показав, що найбільший

терапевтичний ефект виявлено при застосуванні імуномодулюючої терапії в сполученні з метаболічними препаратами зі статистично значущою різницею у хворих без застосування комплексної терапії (p<0,05).

На рис. 1 наведено значення інтеграції імунологічних показників у групі хворих із моновірусними інфекціями.

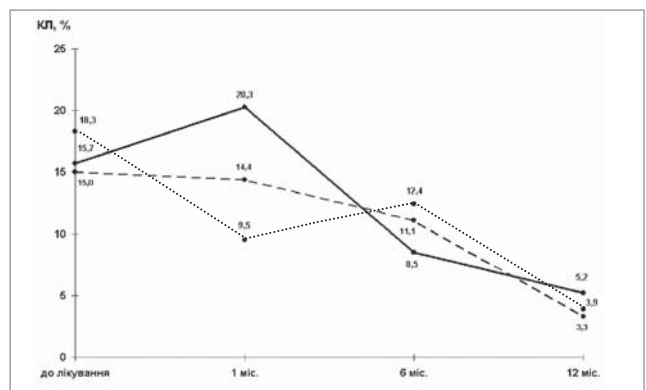


Рис. 1. Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих із моновірусними інфекціями в динаміці після лікування: — - без імунокорекції; --- - монотерапія; — ..... комплексна імунокоригуюча терапія

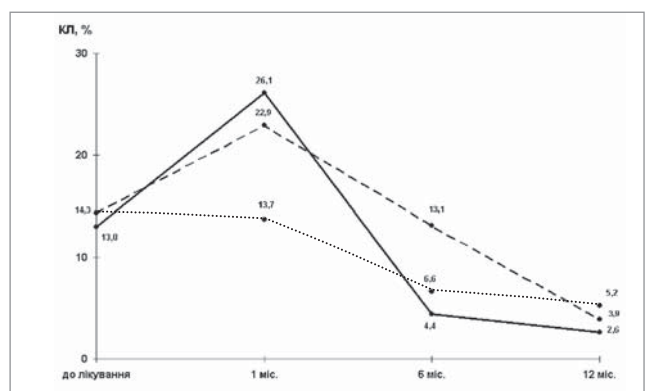
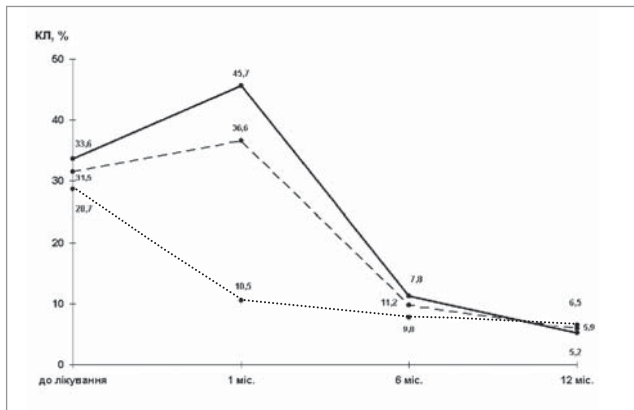


Рис. 2. Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих із мікст-вірусною інфекцією в динаміці після лікування: — - без імунокорекції; --- - монотерапія; — ..... комплексна імунокоригуюча терапія



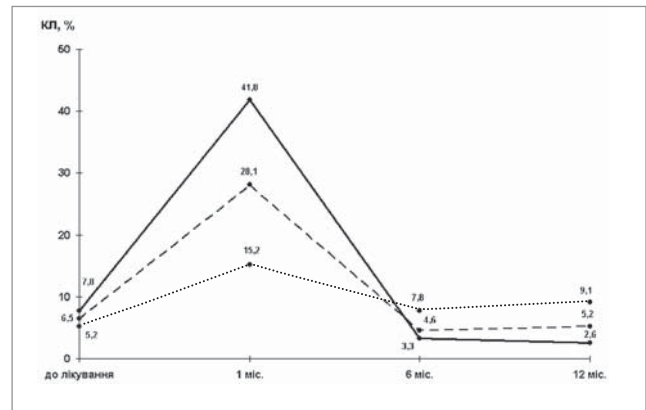
**Рис. 3.** Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих із вірусно-бактеріальною інфекцією в динаміці після лікування: — - без імунокорекції; --- - монотерапія; — ..... комплексна імунокоригуюча терапія

За даними рис. 1, у всіх підгрупах максимальна інтеграція показників спостерігалася через 1 місяць, а мінімальна — через 12 місяців від початку лікування. Виняток склала підгрупа хворих без імунокорекції, в яких максимум інтеграції (КЛ=12,4%) припадав на 6-місячний період спостереження. Максимальна різниця між підгрупами відзначалася на найбільш ранньому етапі спостереження (через 1 місяць). При цьому максимальна інтеграція показників мала місце у хворих, які отримували комбіновану імунотерапію (КЛ=20,3%). У хворих, які отримували монотерапію, кількість кореляцій була меншою в 1,4 разу (КЛ=14,4%).

На тлі лікування у хворих із мікст-вірусно-вірусними інфекціями в підгрупі «а» відзначалося зниження інтеграції показників, максимум яких припадав на 12-місячний термін спостереження (КЛ=5,2%) (рис. 2). Виявлені різниці в перебігу кривих інтеграції між підгрупою «а» і підгрупами «б» та «с» пояснювалися імуномодулюючим ефектом комплексної терапії.

При мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях ступінь інтеграції показників імунітету до лікування був однаковим у підгрупах і коливався у межах 28,7–83,64% (рис. 3). На тлі проведеної терапії у хворих без імунокорекції знижувалася інтеграція показників, максимум якого припадав на 12-місячний термін спостереження (КЛ=6,5%). У хворих підгруп «б» та «с», які отримували імунокорекцію, конфігурація кривих принципово відрізнялася порівняно з підгрупою «а».

Діти з мікст-вірусно-TORCH-інфекціями потребували призначення комплексної імуномодулюючої терапії в гострий період захворювання та обґрунтованої імунокорекції в 6 та 12 місяців. Застосування системного аналізу



**Рис. 3.** Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих із вірусно-бактеріальною інфекцією в динаміці після лікування: — - без імунокорекції; --- - монотерапія; — ..... комплексна імунокоригуюча терапія

з метою оцінювання ефективності лікування в групах показало, що ступінь інтеграції параметрів імунітету до лікування був однаковим у групах і коливався у межах 5,2–7,8% (рис. 4). При цьому найбільший ефект відзначався у хворих, які отримували комплексну імунокоригуючу терапію (КЛ=41,8%).

## Висновки

Виявлені зміни показників імунологічного статусу в гострий період вроджених вірусних інфекцій у вигляді зниження відносного вмісту СД3+, СД4+, СД19+, коефіцієнта супресії, зниження функціональної активності нейтрофілів (ФЧН, НСТ-тесту стимульованого) та збільшення відносної кількості клітин із маркерами активації (СД16+, СД25+), а також у вигляді дефіциту інтерферонового статусу на фоні підвищення показників ПОЛ і зниження АОСЗ потребують оптимізації лікувальної тактики з використанням імуномодулюючих і метаболічних препаратів.

Системний аналіз свідчить, що під впливом як моно-, так і комплексної імуномодулюючої терапії виникає значна перебудова архітекtonіки зв'язків імунних показників, ступінь якої коливається в межах 49–100%.

Найбільший терапевтичний ефект досягається при застосуванні комплексної імуномодулюючої терапії в сполученні з метаболічними препаратами зі статистично значущою різницею у хворих без застосування комплексної терапії.

Застосування комплексної імуномодулюючої терапії в сполученні з метаболічними препаратами сприяє більш вираженому порівняно з монотерапією системному ефекту, спрямованому на нормалізацію функціонування системи імунологічного та метаболічного гомеостазу організму хворих незалежно від характеру інфекції.

## ЛІТЕРАТУРА

- Долгушина Н.М. Вирусные инфекции у беременных : рук-во для врачей / Н. М. Долгушина, А.Д. Макацария. — Москва: Трианда-Х, 2009. — 144 с.
- Инфекции в акушерстве и гинекологии / ред. О.В. Макаров, В.А. Алешкин, Т.Н. Савченко. — 2-е изд. — Москва: МЕДпресс-информ, 2009. — 464 с.
- Нові підходи до лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями / Т.К. Знаменська, Л.І. Шевченко, О.А. Лошак [та ін.] // Неонатологія, харургія та перинатальна хірургія. — 2013. — Т. III, № 2 (8). — С. 101–106.
- Нові підходи до лікування новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією / Т.К. Знаменська, Л.І. Шевченко, А.О. Писарев [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. — 2009. — № 2 (38). — С. 40–46.
- TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т.К. Знаменской. — Киев: Standart Digital Print, 2008. — 200 с.
- Tregoning J.S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology / J.S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23, № 1. — P. 74–98.

### Современный взгляд на лечение внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных

*И.И. Редько*

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

**Цель** — оптимизировать лечебную тактику у новорожденных с внутриутробными вирусными инфекциями путем изучения показателей иммунологического статуса и метаболических процессов в динамике заболевания.

**Пациенты и методы.** Обследованы 834 матери и их больные новорожденные с подозрением на внутриутробную инфекцию. Основную группу наблюдения составили 224 новорожденных с верифицированными внутриутробными вирусными инфекциями, контрольную — 30 здоровых новорожденных. Изучено состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета, интерферонового статуса и метаболических процессов в динамике заболевания.

**Результаты.** Установлено, что в острый период внутриутробных вирусных инфекций наблюдается снижение относительного содержания CD3+, CD4+, CD19+, коэффициента супрессии, функциональной активности нейтрофилов, дефицит интерферонового статуса в виде снижения ИФН- $\alpha$ , повышения уровня МДА и снижения уровня каталазы при всех клинических формах инфекции. На основании системного анализа иммунологического гомеостаза доказана целесообразность применения дифференциального подхода к лечебной тактике при различных клинических вариантах инфекции с целью коррекции нарушений иммунитета и метаболических процессов.

**Выводы.** Использование в комплексе противовирусной, иммуномодулирующей терапии в сочетании с метаболическими препаратами оказывает более выраженный системный эффект по сравнению с монотерапией, независимо от клинической формы инфекции.

**Ключевые слова:** внутриутробные вирусные инфекции, иммунитет, метаболические процессы, лечение.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):29-33;doi10.15574/PP.2015.63.29

### Modern view on fetal treatment of viral infections in newborns

*I.I. Redko*

Zaporozhye Medical Academy of Post-Graduated Education, Zaporozhye, Ukraine

**Purpose** — to optimize the treatment policy in infants with intrauterine viral infections by examining indicators of immunological status and metabolic processes in the course of the disease.

**Patients and methods.** A total of 834 mothers and their infants, patients with suspected intrauterine infection. A study group made 224 observations of newborns with verified prenatal viral infections, control group — 30 healthy newborns. The state of humoral and cellular components of immunity, interferon status and metabolic processes in the course of the disease.

**Results.** It was established that in the acute phase of intrauterine viral infections decrease the relative content of CD3 +, CD4 +, SD19 +, coefficient of suppression, functional activity of neutrophils, a deficit of interferon status as a reduction of IFN- $\alpha$ , increase the level of MDA and the reduction of catalase for all clinical forms of the infection. Based on the system analysis of the immunological homeostasis proved the feasibility of a differential approach to the treatment strategy in different clinical cases of infection in order to correct violations of the immune system and metabolic processes.

**Conclusions.** Using the complex antiviral, immunomodulatory therapy in combination with metabolic drugs have a more pronounced systemic effects compared with monotherapy, regardless of the clinical form of infection.

**Key words:** congenital viral infections, immunity, metabolic processes, treatment.

---

### Сведения об авторах:

**Редько Ирина Ивановна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, ул. Комарова, 12; тел. (0612) 96-16-70.

Статья поступила в редакцию 28.08.2015 г.

Н.Я. Жилка<sup>1</sup>, О.О. Орлова<sup>2</sup>

## Перспективи у профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини

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

<sup>2</sup>Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):34-37;doi10.15574/PP.2015.63.34

**Мета** — визначити перспективи в профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини.

**Методи:** структурно-логічного аналізу, системного підходу, порівняльного аналізу.

**Результати.** Показано, що профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини на первинному рівні організації медичної допомоги населенню через застосування профілактичних технологій задовго до настання вагітності на рівні всієї сім'ї сприятиме поліпшенню здоров'я ВІЛ-інфікованих жінок, а також за умови використання рекомендацій ВООЗ щодо сучасних підходів до використання контрацепції вплине на зменшення кількості випадків небажаних вагітностей у ВІЛ-інфікованих жінок. Все означене стане суттєвою профілактикою ВІЛ-інфекції у дітей.

**Висновки.** Перспективи попередження ВІЛ у новонароджених полягають у пропаганді здорового способу життя в сім'ї з метою профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, наркоманії, ВІЛ-інфекції, застосуванні сучасних підходів до планування сім'ї у ВІЛ-інфікованих жінок.

**Ключові слова:** організація медичної допомоги, ВІЛ-інфекція, профілактика, планування сім'ї, ВООЗ.

### Вступ

Проблема ВІЛ-інфекції понад 30 років залишається актуальною для світової спільноти, масштаби поширення вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) набули глобального характеру і становлять реальну загрозу соціально-економічному розвитку більшості країн світу.

За останні роки (2009–2013 рр.) в Україні спостерігається позитивна тенденція до зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних за результатами первинного тестування (код 109.1): відповідно 0,55%; 0,48%; 0,47%, 0,45%, 0,39%, що прямо корелює з динамікою реєстрації нових випадків ВІЛ-інфекції серед вагітних. Хоча в країні спостерігається прогрес у профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини, загальна кількість дітей з підтвердженим ВІЛ-позитивним статусом продовжує зростати. Станом на 01.01.2014 р. під наглядом перебувало 3129 дітей, в яких діагноз ВІЛ-інфекції підтверджено, у тому числі 849 дітей були у стадії СНІДу, та 6915 дітей — у стадії підтвердження статусу щодо ВІЛ-інфекції.

Відомо, що ризик внутрішньоутробної передачі ВІЛ від матері до дитини без проведення профілактичних заходів становить 15–40%. У разі проведення профілактики він знижується до 1–10%. За даними експертів ВООЗ (1999 р.), співвідношення вартості лікування та утримання однієї ВІЛ-інфікованої дитини для держави у 200 разів вища за вартість одного профілактичного курсу попередження передачі ВІЛ від матері до дитини під час вагітності та пологів.

**Мета** роботи — визначити перспективи в профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини.

**Методи,** використані в ході виконання роботи: структурно-логічного аналізу, системного підходу, порівняльного аналізу.

### Результати дослідження та їх обговорення

Передача ВІЛ-інфекції від матері до дитини, або вертикальна трансмісія ВІЛ — один зі встановлених і попереджувальних шляхів ВІЛ-інфікування. ВІЛ може передаватися під час вагітності, пологів і грудного вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

Стратегія ВООЗ ефективної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини здійснюється за 4-компонент-

ним підходом, — профілактика ВІЛ-інфекції серед жінок, профілактика небажаної вагітності, профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини, лікування та соціальна підтримка.

Заходи з профілактики передачі матері до дитини (ППМД) в Україні здійснюються відповідно до вимог спільного наказу Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Міністерства України у справах сім'ї, молоді та спорту, Державного департаменту України з питань виконання покарань та Міністерства праці та соціальної політики України від 23.11.2007 р. № 740/1030/4154/321/614а «Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичної допомоги і соціального супроводу ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей», який структурно відображає 4-компонентний підхід ВООЗ ефективної профілактики ВІЛ у дітей, медичної та соціальної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям і їхніх сім'ям із чітким визначення функцій кожного із співвиконавців та їх підвідомчих структур. У наказі визначені вимоги міжгалузевого впливу на подолання ВІЛ-інфекції у дітей, а ВІЛ-інфікованим дітям — забезпечення достойної якості життя. Клінічні аспекти ППМД регламентуються клінічним протоколом «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини», затвердженого наказом МОЗ від 14.11.2007 р. № 716.

Попередження небажаної вагітності є складовою ефективною ППМД і відноситься безпосередньо до питань системи планування сім'ї (ПС), зважаючи на те, що ПС — це види діяльності, які допомагають окремим особам і подружнім парам досягти певних репродуктивних результатів: запобігти небажаній вагітності, народити бажаних дітей, регулювати перерви між вагітностями, контролювати вибір часу народження дитини залежно від віку батьків та інших факторів, визначити кількість дітей у сім'ї. Це поняття включає в себе інформацію про шляхи досягнення цих цілей, забезпечення свідомого вибору, можливість скористатися всім спектром безпечних та ефективних методів.

Необхідність здійснення заходів із ПС визначається такими складовими проблемами небажаної вагітності:

- високий рівень абортів у ВІЛ-інфікованих жінок;
- небажана вагітність із подальшим штучним пере-

Таблиця

**Застосування контрацепції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (класи ВООЗ)**

Стан пацієнта	Комбіновані оральні контрацептиви	Комбіновані ін'єкційні контрацептиви	Контрацептивні пластри Вагінальні кільця	Протизаплідні таблетки прогестогенового ряду	Депо-медроксипрогестерону ацетат (Норетистерон енантату)	Левоноргестрел / етоногестрел імплантати	Мідний внутрішньоматковий контрацептив	Левоноргестрел-внутрішньоматкова система
ВІЛ/СНІД								
Високий ризик ВІЛ-інфікування	1	1	1	1	1		2	2
ВІЛ-позитивні	1	1	1	1	1	1	2	2
СНІД	1	1	1	1	1	1	3	3
АРВ-терапія	2	2	2	2	2	2	2/3	2/3

*Примітки:* 1 – стан здоров'я, за якого немає явних протипоказань до використання даного методу контрацепції; 2 – стан здоров'я, за якого очікувана користь від використання даного методу контрацепції в цілому перевищує теоретичні або доведені ризики; 3 – стан здоров'я, за якого теоретичні або доведені ризики в цілому перевищують очікувану користь від використання даного методу контрацепції; 4 – стан здоров'я, за якого використання даного методу контрацепції абсолютно протипоказано.

риванням її для ослабленого з імунним дефіцитом організму ВІЛ-інфікованої жінки є серйозним фізичним навантаженням;

– попередження небажаних вагітностей серед ВІЛ-інфікованих жінок не лише попереджає випадки ВІЛ-інфекції в новонароджених, а сприяє зменшенню кількості соціальних сиріт унаслідок відмови матері від дитини або її смерті;

– особливості, пов'язані з контрацепцією серед ВІЛ-інфікованих жінок, включаючи взаємодію гормональних контрацептивів і антиретровірусних (АРВ) препаратів;

– проблема прихильності ВІЛ-інфікованої жінки до АРВ-профілактики за умови небажаної вагітності;

– проблема небажаної вагітності в соціально неадаптованих ВІЛ-інфікованих жінок;

– проблема ПС для дискордантних подружніх пар.

В Україні рівень абортів, або штучного переривання вагітності, у терміні до 12 тиж. вагітності за бажанням ВІЛ-інфікованої жінки протягом останніх років утримується на рівні 11–16% від загальної кількості зареєстрованих ВІЛ-інфікованих вагітних.

Дотримуючись ратифікованої в Україні Конвенції про права людини, ВІЛ-інфікована жінка має право на народження дитини. Одними із важливих завдань сімейного лікаря є забезпечення вичерпною інформацією та доступною медичною допомогою цієї категорії пацієнтів із метою підвищення якості та тривалості життя ВІЛ-інфікованої жінки для народження та виховання своїх дітей, таким чином, здійснення профілактики дитячого сирітства. При проведенні роботи з ПС необхідно дотримуватись етичних норм, визнавати правову незалежність пацієнтів і право на поінформоване самовизначення. Репродуктивний вибір – це невід'ємне право кожної людини. Питання кількості дітей у ВІЛ-інфікованих осіб вирішується індивідуально, враховуючи стан здоров'я та соціальну адаптованість пацієнтки.

ВІЛ-інфікована жінка, яка хоче уникнути вагітності, потребує доступу до ефективних засобів контрацепції. Вибір контрацептиву здійснюється відповідно до ступеня перебігу ВІЛ-інфекції та прийому АРВ-препаратів. Методичним матеріалом для призначення контрацептивів ВІЛ-інфікованим пацієнтам є навчальний посібник «Комплексна допомога при небажаній вагітності» (2014 р.).

Проблеми прихильності ВІЛ-інфікованої жінки до АРВ-профілактики за умови небажаної вагітності

в соціально неадаптованих ВІЛ-інфікованих жінок є важливим чинником перинатальної ВІЛ-інфекції. Вирішення цих проблем через ефективну роботу лікарів загальної практики – сімейних лікарів (ЛЗП-СЛ) з питань ПС із ВІЛ-інфікованими жінками сприятиме підвищенню результатів ППМД. Загальновідомо, що прихильність до АРВ-профілактики буде значно вищою в разі бажаної вагітності.

Одним із важливих питань, що стосується здоров'я ВІЛ-інфікованих пацієнток, є особливості застосування контрацептивів із метою попередження небажаної вагітності у зв'язку з взаємодією контрацептивів і АРВ-препаратів.

Застосування різних контрацептивних методів оцінюється з точки зору співвідношення ризику та користі для здоров'я від їх використання за відповідного стану здоров'я, який впливає на використання методу контрацепції.

За рекомендованою класифікацією ВООЗ (табл.), показання до використання контрацептивів залежно від стану здоров'я пацієнта, у тому числі ВІЛ/СНІДу, розподіляються на чотири категорії (класи).

Наведена таблиця є зручною для використання в діяльності практичних спеціалістів, а також для підбору контрацептиву при проведенні індивідуального консультування сімейної пари ЛЗП-СЛ, соціальними працівниками, представниками НУО та іншими спеціалістами.

На сьогодні новим викликом сучасності для України стало народження дітей у дискордантних сімейних пар, в яких один із подружжя є ВІЛ-інфікованим, інший – ВІЛ-негативним. За даними ВООЗ, кількість дискордантних подружніх пар становить близько 50% усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Своєчасне виявлення дискордантних сімейних пар, забезпечення їх інформацією щодо безпечної статевої поведінки та вирішення проблеми планування сім'ї сприятиме профілактиці ВІЛ-інфекції у статевого партнера та новонародженої дитини.

Надзвичайно важливим компонентом успішного розвитку системи планування сім'ї є державна підтримка. Хоча сучасні методи контрацепції не заборонені законодавством у країнах СНД, іноді доступ до них обмежений через нестачу державного фінансування для уразливих груп населення, наприклад, уразливих верств населення, осіб із хронічними захворюваннями, молоді та інших категорій населення. У багатьох розвинених країнах, особливо в країнах Євросоюзу, діють великі держав-

ні програми з розширення доступу до засобів контрацепції, особливо для малозабезпечених груп населення. Після Міжнародної конференції з народонаселення та розвитку в Каїрі у 1994 р. розвинені країни прийняли рішення щорічно підвищувати обсяги виділених коштів на програми з репродуктивного здоров'я на 6,1 млрд США до 2005 р. Країни Європи дуже серйозно поставилися до такого зобов'язання та інвестували кошти в програми з репродуктивного здоров'я та планування сім'ї.

В Албанії основним компонентом Національної стратегії щодо забезпечення населення засобами контрацепції є зобов'язання уряду взяти на себе витрати на закупівлю контрацептивів у державному секторі і досягти мети незалежності від донорів, що постачають контрацептиви, до 2010 р., починаючи з 2008 р.

У Франції кошти на придбання оральних контрацептивів і внутрішньоматкових систем (ВМС) відшкодовуються за рахунок державної системи соціального забезпечення, а добровільна хірургічна стерилізація проводиться безкоштовно. Франція почала національну кампанію з просування використання контрацептивів у 2000 р, коли було виявлено, що коефіцієнти абортів стабілізувалися після періоду спаду, у рамках програми «Контрацепція: це твоя справа – вибрати свій метод», метою якої є просвіта жінок про методи контрацепції і допомога вибору оптимального методу.

У Німеччині політика медичного страхування гарантує загальний доступ до послуг із планування сім'ї, особливо послуги з планування закріплені законом, добровільна хірургічна стерилізація проводиться безкоштовно.

У Великій Британії послуги з планування сім'ї надаються безкоштовно ЛЗП-СЛ і мережею клінік із планування сім'ї, контрацептиви для певних груп населення повністю оплачуються Національною службою охорони здоров'я, за результатами дослідження (Одденс, 1993 р.) встановлено, що користувачі не платили за оральні контрацептиви і ВМС і в мінімальному ступені платили за презервативи.

В Італії система охорони здоров'я заснована на національній службі охорони здоров'я, яка надає безкоштовні послуги для всіх у пунктах обслуговування, контрацептиви надаються через державні та приватні аптеки.

У Румунії послуги з планування сім'ї включені до безкоштовного мінімального пакету державної системи соціального страхування, вони надаються безкоштовно для всіх груп населення (як для застрахованого, так і для незастрахованого державними ЛЗП-СЛ, клініками з планування сім'ї та акушерами-гінекологами), контрацептиви закупаються урядом для сільських і бідних міських районів, учнів, студентів і жінок із хронічними захворюваннями, у 2001 р. Міністерство громадської охорони здоров'я ввело спеціальну статтю бюджету з планування сім'ї і послідовно підвищує бюджет на закупівлю контрацептивів (2001 р. – 100 тис. дол. США, 2004 р. – 1,1 млн дол. США, 2006 р. – 1,8 млн дол. США).

У Швеції однією з ініціатив Національного інституту громадського охорони здоров'я є акцент на програми сексуального та репродуктивного здоров'я, які інтегровані в систему ПМСД і проводяться спільно з акушерками, дільничними медсестрами та ЛЗП-СЛ, за всі послуги встановлена невелика плата, однак деякі з них, наприклад, введення ВМС, надаються безкоштовно.

У США ціни на послуги з планування сім'ї встановлюються відповідно до вивчених можливостей людей, програма громадського медичного страхування для бідних «Медікейд» оплачує послуги з планування сім'ї, включаючи методи контрацепції, приватні страхові компанії покривають значну частину витрат на контрацепцію для своїх бенефіціарів. Уряд на різних рівнях закуповує контрацептиви для вразливих верств населення. Наприклад, державний департамент охорони здоров'я Вашингтона у 2001 р. платив 1,35 дол. США за один цикл комбінованих оральних контрацептивів, що майже у 20 разів нижче за вартість, яку платять тим же виробникам приватні фармацевтичні фірми.

## Висновки

Перспективи попередження ВІЛ у новонароджених полягають у пропаганді здорового способу життя в сім'ї з метою профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, наркоманії, ВІЛ-інфекції, застосуванні сучасних підходів до планування сім'ї у ВІЛ-інфікованих жінок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Базовая стратегия профилактики ВИЧ-инфекции у детей грудного возраста в Европе / UNAIDS, UNFPA, UNICEF, WHO. — Копенгаген, 2004. — С. 51.
2. Доклад о глобальных ответных мерах на ВИЧ/СПИД / ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЭЙДС. 2012 [Электронный документ]. — Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/ru>. — Название с экрана.
3. Женщины и здоровье: данные сегодняшнего дня, повестка завтрашних действий». — Женева: ВОЗ, 2009.
4. Жилка Н.Я. Медико-социальне обґрунтування системи профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини : автореф. ... дис. д.мед.н.: спец. 14.02.03, 14.00.01 / Н.Я. Жилка; МОЗ України, Національна мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. — Київ, 2011. — 41 с.
5. Объединенная программа по ВИЧ/СПИДу. Развитие эпидемии СПИДа 2009. — Женева: ЮНЭЙДС, 2009.
6. Рекомендации ВОЗ по снижению уровня передачи ВИЧ [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.who.int](http://www.who.int). — Название с экрана.
7. Рекомендации ВОЗ по снижению уровня передачи ВИЧ [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.who.int](http://www.who.int). — Название с экрана.
8. AIDS epidemic update. — Geneva: UNAIDS, 2009. — 100 p.
9. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. — Geneva: WHO, 2011. — 50 p.
10. Strategy for prevention HIV infection in Europe / WHO. — Copenhagen: Draft April, 2003. — P. 4.
11. Use of condoms and family planning by HIV-positive women of childbearing age in Ukraine / J. Saxton, I. Semenenko, R. Malyuta, C. Thorne // 3rd Eastern Europe and Central Asia AIDS Conference, Moscow, 28—30 October 2009.

**Перспективы в профилактике передачи ВИЧ от матери к ребенку**

*Н.Я. Жилка<sup>1</sup>, Е.А. Орлова<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Министерство здравоохранения Украины, г. Киев, Украина

**Цель** — определить перспективы в профилактике передачи ВИЧ от матери к ребенку.

**Методы:** структурно-логического анализа, системного подхода, сравнительного анализа.

**Результаты.** Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку на первичном уровне организации медицинской помощи населению путем применения профилактических технологий задолго до наступления беременности на уровне всей семьи будет способствовать улучшению здоровья ВИЧ-инфицированных женщин, а также при условии использования рекомендаций ВОЗ относительно современных подходов к использованию контрацепции повлияет на уменьшение количества случаев нежелательных беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин. Все отмеченное станет существенной профилактикой ВИЧ-инфекции у детей.

**Выводы.** Перспективы предупреждения ВИЧ в новорожденных заключаются в пропаганде здорового образа жизни в семье с целью профилактики инфекций, которые передаются половым путем, наркомании, ВИЧ-инфекции, применении современных подходов к планированию семьи у ВИЧ-инфицированных женщин.

**Ключевые слова:** организация медицинской помощи, ВИЧ-инфекция, профилактика, планирование семьи, ВОЗ.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):34-37;doi10.15574/PP.2015.63.34

**Prospects in the prevention of HIV transmission from mother to child**

*N.Ya. Zhilka<sup>1</sup>, E.A. Orlova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Objective:** to determine the prospects in the prevention of HIV transmission from mother to child.

**Methods:** structural and logical analysis, system approach and the comparative analysis.

**Results.** Prevention of HIV transmission from mother to child at the primary level of medical care to the population through the use of preventive technologies long before the pregnancy at all the family will help to improve the health of HIV-infected women. In case of use of all guidelines of the World Health Organization according to the modern approaches of use of contraception will affect reducing the number of unwanted pregnancies in HIV-infected women. All aforesaid will be essential for preventing HIV infection in children.

**Conclusions.** Prospects for the prevention of HIV in infants are in promotion of healthy lifestyles in the family in order to prevent sexually-transmitted infections, drug use, HIV infection and the use of modern approaches to family planning in HIV-infected women.

**Key words:** organization of medical care, HIV infection, prevention, family planning, WHO.

---

**Сведения об авторах:**

**Жилка Надежда Яковлевна** — д.мед.н., ст.н.сотр., доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Орлова Елена Александровна** — Гл. специалист отдела акушерско-гинекологической помощи Управления материнства и детства департамента медицинской помощи.

Статья поступила в редакцию 01.07.2015 г.

Вл.В. Подольський

## Вегетативний гомеостаз та його порушення в жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):38-46;doi10.15574/PP.2015.63.38

**Мета** — вивчити вегетативний гомеостаз та його порушення в жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, страждають на непліддя та лейоміому матки.

**Пацієнти та методи.** Нами обстежено 360 жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу і змінами репродуктивного здоров'я. Дослідження варіабельності серцевого ритму виконано за допомогою кардіоінтервалографа (CARDIO, виробництва Україна, 2007 р.). Функціональне тестування резервів механізмів вегетативної регуляції проведено за допомогою активної ортостатичної проби. Аналіз результатів кардіоінтервалографії виконано геометричним методом (методом варіаційної пульсометрії), запропонованим Басєвським Р.М.

**Результати.** Встановлено, що: динаміка показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, при наявності соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпертонічним і кардіальним типами вказує на низьку стійкість до змін факторів навколишнього середовища, зокрема до стресорних факторів; комбінація непліддя з будь-яким із типів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи характеризується переважанням центральних механізмів регуляції серцевого ритму та домінуванням симпатикотонічних впливів, що при зміні зовнішніх чи внутрішніх умов середовища відіграє роль фактора переднавантаження та може бути передумовою виникнення інших порушень гомеостазу; поєднання соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом і лейоміому матки є передумовою вираженого парасимпатичного впливу та переважання гуморального механізму регуляції серцевого ритму, що в поєднанні з дисбалансом гормонів також є фактором ризику стійких порушень нейрогуморальної регуляції.

**Висновки.** Проведені дослідження дають змогу з'ясувати взаємозв'язки між вегетативним гомеостазом та іншими регуляторними системами організму жінки фертильного віку, що обумовлюють розвиток змін репродуктивного здоров'я у вигляді станів, які виникають після артифіційного аборту, при неплідді та лейоміомі матки.

**Ключові слова:** жінки фертильного віку, зміни репродуктивного здоров'я, артифіційний аборт, непліддя, лейоміома матки, вегетативний гомеостаз, регуляція вегетативної нервової системи.

### Вступ

Охорона здоров'я жінок є найважливішим питанням, яке стоїть перед лікарями та державою [1, 3, 6, 12]. Сучасні реалії, обумовлені політичними та економічними реформами, кризовими ситуаціями в соціально-економічному житті країни, можуть прямо чи опосередковано впливати на стан здоров'я жінок фертильного віку в цілому та на репродуктивне здоров'я зокрема, як найбільш важливу ланку складової загального здоров'я людини [1, 6, 12]. Серед багатьох факторів, які можуть негативно впливати на стан репродуктивного здоров'я жінок, стресорні навантаження відіграють найголовнішу роль [11]. У сучасних умовах важливого значення набувають такі параметри, що характеризують стан репродуктивного здоров'я жінок, як аборти, непліддя та лейоміома матки [3, 5, 12].

Стресогенні навантаження призводять до змін репродуктивного здоров'я жінок через їх негативний вплив на основні регуляторні системи організму [11]. Однією з найважливіших систем організму людини є вегетативна нервова система [7]. Відомо, що ця регуляторна система виконує важливу координуючу функцію в різних органах і системах організму і забезпечує реалізацію компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на фізичні та психічні навантаження [7, 8, 10, 13]. Окрім цього, вегетативна нервова система забезпечує нормальну діяльність внутрішніх органів і відповідає за забезпечення потреб організму [7, 10, 13]. Зміни в стані цієї важливої регуляторної системи організму можуть викликати порушення вегетативного гомеостазу [2, 4, 8, 10]. Клінічно зміни вегетативного гомеостазу [2, 4, 7, 8, 10] можуть проявлятися як у вигляді синдрому вегетативної дисфункції (СВД), так і у вигляді функціонального захворювання серцево-судинної системи, яке за новою класифікацією [9] розглядається як соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (СДВНС). Оскільки сучасні умови життя можуть негативно впливати на стан здоров'я жінок фер-

тильного віку, а поширеність порушень вегетативного гомеостазу саме серед осіб молодого віку в популяції сягає від 60–80%, важливим, на нашу думку, є визначення особливостей стану цієї важливої регуляторної системи в жінок зі змінами репродуктивного здоров'я (ЗРЗ).

**Мета** роботи — вивчити вегетативний гомеостаз та його порушення в жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, страждають на непліддя та лейоміому матки.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 360 жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу (СВД, СДВНС за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типами) і ЗРЗ (артифіційний аборт, непліддя та лейоміома матки). Усі обстежені жінки були розподілені на чотири групи залежно від змін вегетативного гомеостазу: I група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД (90 жінок), II група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип порушень, (90 жінок), III група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип порушень, (90 жінок), IV група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали кардіальний тип порушень, (90 жінок). Крім цього, кожна з перелічених груп була розділена на три підгрупи залежно від ЗРЗ: у 1-шу підгрупу входили жінки, що перенесли артифіційний аборт, (30 жінок), у 2-гу підгрупу — жінки з безпліддям (30 жінок), у 3-тю підгрупу — жінки з лейоміомою матки (30 жінок).

Дослідження варіабельності серцевого ритму виконано за допомогою кардіоінтервалографа (CARDIO, виробництва Україна, 2007 р.). Функціональне тестування резервів механізмів вегетативної регуляції проведено за допомогою активної ортостатичної проби.



Сутність методу кардіоінтервалографії полягає в аналізі безперервного запису 100 послідовних інтервалів R-R (кардіоциклів), записаних в електрокардіографічному відведенні, в якому добре виражені зубці P та R — у II відведенні в режимі реального часу, тобто в безперервному записі електрокардіограми виявляється кожний QRS комплекс і вираховуються NN (normal-to-normal) кардіоінтервали для запобігання впливу артефактів та екстрасистол на результат дослідження.

Запис кардіоінтервалограми проведено протягом 5 хвилин відповідно до рекомендацій Робочої групи Європейського кардіологічного товариства та Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології. Запис виконано не раніше ніж через 1,5–2 год. після їжі в тихій кімнаті з постійною температурою 20–22°C, час адаптації до навколишніх умов — 5 хвилин. Ортостатична проба виконана відповідно до рекомендацій Вейна А.М. Реєстрація частоти серцевих скорочень (ЧСС), запис кардіоінтервалограми проведені в стані спокою в горизонтальному положенні (лежачи на спині). Після проведення запису пацієнт повільно без різких рухів встає і в зручному положенні стоїть біля кушетки, одразу після того, як пацієнт встає, проводиться повторна реєстрація ЧСС і запис кардіоінтервалограми.

Аналіз результатів кардіоінтервалографії виконано геометричним методом (методом варіаційної пульсоте-

трії), запропонованим Баєвським Р.М. На основі аналізу гістограми розподілу кардіоінтервалів (варіаційної пульсограми) вираховано такі показники:

Mo — мода, найбільш часто зустрічається в динамічному ряді значення кардіоінтервалів, яке характеризує гуморальний канал регуляції серцевого ритму та рівень функціонування системи регуляції;

АМо — амплітуда моди, процент кількості значень, що відповідає значенню найчастішого кардіоінтервалу, характеризує стан активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи;

X — варіаційний розподіл, різниця між максимальним і мінімальним значеннями довжини кардіоінтервалів у досліджуваному ряді кардіоциклів, відображає рівень активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, даний показник відповідає Триангулярному індексу інтерполяції кардіоінтервалів (який широко використовується в західних літературних джерелах і вираховується як інтеграл щільності розподілу, віднесений до максимуму щільності розподілу).

На основі отриманих даних вираховано коефіцієнти, які характеризують стан і рівень адаптивності механізмів регуляції вегетативної нервової системи:

Індекс напруження регуляторних систем (стрес-індекс)  $IN = AMo / 2Mo \times BP$  характеризує центральний контур регуляції серцевого ритму.

Таблиця 1

**Визначення середніх показників варіабельності серцевого ритму в жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та із синдромом вегетативної дисфункції при проведенні ортостатичної проби**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Показник варіабельності серцевого ритму за даними кардіоінтервалографії							
	ЧСС, уд/хв	X, мс	Mo, мс	АМо, %	ІН	КМ (ІВР)	ПАПР	ВПР
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	76±3	233,86±69,2	786,43±25,8	45±10	135,87±57,92	214,92±94,93	57,16±12,13	5,84±1,61
Жінки з непліддям	71±3	239,57±65,5	843,14±32,2	39,14±4,3	104,76±36,49	177,41±63,67	46,42±4,7	5,27±1,41
Жінки з лейоміомою матки	76±3	315,57±36,1	787,86±26,8	36,43±7,4	74,73±21,99	118,38±38,28	46,11±8,34	4,07±0,43
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	83±1	205,43±59,3	720,14±11,5	47,43±10	176,27±69,74	255,12±103,93	65,72±13,11	7,23±1,89
Жінки з непліддям	75±2	227,43±65,4	797,57±21,1	40,86±4,4	122,69±44,08	195,94±70,83	51,26±5,72	5,93±1,72
Жінки з лейоміомою матки	82±1	294,71±37,1	732,71±12	38±8	90,7±31,25	132,99±46,51	51,87±10,77	4,7±0,64
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Контрольна група	81±3	226,07±36,9	745,96±24,9	40,61±5,2	123,9±26,9	184,8±40,5	54,48±7	6,1±0,1
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Контрольна група	86±4	213,82±37,6	702,18±31,1	42,64±5,6	147,08±35,1	206,5±50,1	60,78±8	5,48±0,88
r1*	≤0,01	0,367	≤0,01	0,239	0,212	0,308	0,05	0,226
r2**	≤0,01	0,154	≤0,01	0,354	0,145	0,267	0,143	0,03
r3***	≤0,01	≤0,01	≤0,01	0,328	0,131	0,232	0,115	0,08
r4****	≤0,01	0,05	≤0,01	0,202	0,01	0,259	≤0,01	≤0,01
r5*****	≤0,01	≤0,01	≤0,01	0,08	≤0,01	≤0,01	0,02	≤0,01
r6*****	≤0,01	0,09	≤0,01	0,210	0,361	0,491	0,411	0,06

Примітки: 1. \* — статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям при проведенні ортостатичної проби; 2. \*\* — статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки при проведенні ортостатичної проби; 3. \*\*\* — статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, при проведенні ортостатичної проби; 4. \*\*\*\* — статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям порівняно з групою контролю; 5. \*\*\*\*\* — статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки порівняно з групою контролю; 6. \*\*\*\*\* — статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, порівняно з групою контролю.

## ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

Вегетативний показник ритму  $VPR=1/MO \times X$  дає змогу оцінити парасимпатичні зміни вегетативного балансу.

Показник адекватності процесів регуляції  $ПАПР=A-Mo/Mo$  характеризує шлях центрального стимулювання (нервовий або гуморальний)

Коефіцієнт монотонності  $KM=A-Mo/X$  характеризує баланс симпатичних та парасимпатичних впливів на серце.

При комп'ютерній обробці статистичних показників кардіоінтервалограми програма визначає ефективність регуляторних впливів на серцевий ритм із боку легенів, судинної і нейрогуморальної систем. Крім того, комп'ютерний аналіз варіабельності серцевого ритму представляє дані про напругу вищих вегетативних центрів, стресову стійкість, потенціал вегетативної нервової системи, рівні вегетативної активації, співвідношення і парасимпатичні відділи вегетативної нервової системи. Інтегральним показником є рівень адаптаційно-компенсаторних можливостей організму (високий, середній, нижче за середній, низький).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз середніх значень ЧСС у жінок із СВД та різними типами (табл. 1) ЗРЗ показав незначну, але достовірну різницю порівняно з групою контролю. Так, у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, середня ЧСС становила  $76 \pm 3$  уд/хв, у жінок із непліддям —  $71 \pm 3$  уд/хв, у жінок із лейоміомою матки —  $76 \pm 3$  уд/хв. Проведена ортостатична проба показала збільшення ЧСС у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, на 9,13% ( $83 \pm 1$  уд/хв), у жінок із непліддям — на 5,64% ( $75 \pm 2$  уд/хв), а в жінок із лейоміомою матки — на 7,44% ( $82 \pm 1$  уд/хв).

Оцінка середніх значень показника варіаційного розмаху у стані спокою показала тенденцію до помірної ваготонії в жінок із СВД та лейоміомою матки —  $315,57 \pm 36,1$  мс. У жінок із непліддям та в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, при СВД цей показник знаходився в межах, характерних для Естонії, —  $239,57 \pm 65,5$  мс і  $233,86 \pm 69,2$  мс відповідно.

Середні значення моди кардіоінтервалів у стані спокою при СВД у жінок із лейоміомою матки та в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, були в межах нормотонії —  $787,86 \pm 26,8$  мс та  $786,43 \pm 25,8$  мс. Середнє значення  $Mo$  у жінок із СВД і непліддям становило  $843,14 \pm 32,2$  мс, також було нормотонічним, але наближеним до помірної ваготонії. Після проведення ортостатичної проби відбулося зменшення найбільш частого значення кардіоінтервалів до ейтонічного рівня при усіх трьох типах ЗРЗ. Так, у жінок із непліддям при такому порушенні вегетативного гомеостазу середнє значення моди зменшилось на 5,4% ( $797,57 \pm 21,1$  мс), у жінок із лейоміомою матки — на 7% ( $732,71 \pm 12$  мс), а в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, — на 8,43% ( $720,14 \pm 11,5$  мс).

Вираженість мобілізуючого впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи в стані спокою у цих жінок не значно відрізнялася від групи контролю і також відповідала нормотонії, у жінок із непліддям середня  $AMo$  становила  $39,14 \pm 4,3\%$ , у жінок із лейоміомою матки —  $36,43 \pm 7,4\%$ , у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $45 \pm 10\%$ . Після зміни положення тіла в просторі відбулося незначне збільшення середніх показників амплітуди: у жінок із непліддям — на 1,72% ( $40,86 \pm 4,4\%$ ), у жінок із лейоміомою матки — на 1,57% ( $38 \pm 8\%$ ), у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, — на 2,43% ( $38 \pm 8\%$ ).

Значення ІН регуляторних систем у стані спокою в жінок із СВД і непліддям, з лейоміомою матки та в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, відповідало нормотонії і складало відповідно  $104,76 \pm 36,49$ ,

$74,73 \pm 21,99$  і  $135,87 \pm 57,92$ . Після зміни положення тіла в просторі найбільше зростання середнього значення ІН спостерігалось в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, — на 29,74% ( $176,27 \pm 69,74$ ).

У жінок із непліддям індекс напруження (ІН) зріс на 17,12% ( $122,69 \pm 44,08$ ), а в жінок із лейоміомою матки — на 21,37% ( $90,7 \pm 31,25$ ). Динаміка середніх показників ІН регуляторних систем після проведення ортостатичної проби не виходила за рамки нормотонії.

Значення індексу вегетативної рівноваги (ІВР) у стані спокою в жінок із СВД і непліддям та в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, відповідало стану рівноваги та становило відповідно  $177,41 \pm 63,67$  і  $214,92 \pm 94,93$ . У жінок із лейоміомою матки при такому порушенні вегетативного гомеостазу середнє значення ІВР було близьким до помірного переважання парасимпатичної регуляції, залишаючись при цьому в межах показників рівноваги вегетативного балансу —  $118,38 \pm 38,28$ . Після проведення ортостатичної проби середнє значення ІВР у жінок із непліддям зросло на 10,45% ( $195,94 \pm 70,83$ ), у жінок із лейоміомою матки — на 12,33% ( $132,99 \pm 46,51$ ), а в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, — на 18,71% ( $255,12 \pm 103,93$ ).

Середній показник адаптивності процесів регуляції (ПАПР) в обстежених жінок із СВД у стані спокою незначно відрізнявся від показників групи контролю. У жінок із непліддям —  $46,42 \pm 4,7$ , у жінок із лейоміомою матки —  $46,11 \pm 8,34$ , у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $57,16 \pm 12,13$ . Після проведення ортостатичної проби середній ПАПР збільшився у жінок із непліддям на 10,44% ( $51,26 \pm 5,72$ ), у жінок із лейоміомою матки — на 12,49% ( $51,87 \pm 10,77$ ), у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, — на 14,96% ( $65,72 \pm 13,11$ ).

Оцінка середніх значень вегетативного показника ритму (ВПР) у жінок із СВД і ЗРЗ у стані спокою показала незначне зниження порівняно з групою контролю, яке однак не виходило за інтервал значень, характерних для нормотонії. У жінок із непліддям середній ВПР становив  $5,27 \pm 1,41$ , у жінок із лейоміомою матки —  $4,07 \pm 0,43$ , у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $5,84 \pm 1,61$ . Після зміни положення тіла в просторі середнє значення ВПР у жінок із непліддям зросло на 12,37% ( $5,93 \pm 1,72$ ), у жінок, що перенесли аборт, — на 23,67% ( $7,23 \pm 1,89$ ), у жінок із лейоміомою матки ВПР збільшився на 15,57% ( $4,7 \pm 0,64$ ). У жінок із лейоміомою матки середній показник ВПР був близьким до помірного зміщення вегетативного балансу в бік переважання парасимпатичних впливів.

Аналіз характеру змін ЧСС у жінок із порушенням вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом (табл. 2) показав, що найбільше середнє значення частоти пульсу становило  $83 \pm 5$  уд/хв,  $p \leq 0,01$ , у жінок, що перенесли артіфіційний аборт.

У жінок із непліддям цей показник становив  $73 \pm 2$  уд/хв,  $p \leq 0,01$ , а в жінок із лейоміомою матки —  $62 \pm 3$  уд/хв,  $p \leq 0,08$ , та статистично не відрізнявся від показника групи контролю —  $81 \pm 3$  уд/хв, при проведенні ортостатичної проби найбільше підвищення ЧСС відзначалося в жінок із непліддям — на 54,83% ( $113 \pm 3$  уд/хв),  $p \leq 0,0$ . У жінок, що перенесли артіфіційний аборт, цей показник підвищився на 43,22% ( $120 \pm 4$  уд/хв),  $p \leq 0,01$ . Статистично достовірним також було підвищення ЧСС у жінок із лейоміомою матки — на 8,59% ( $72 \pm 3$  уд/хв),  $p \leq 0,01$ , у групі контролю ЧСС підвищилась на 5,94%.

Парасимпатичний вплив на характер серцевого ритму в жінок із СДВНС за гіпертонічним типом змін вегетативного гомеостазу характеризувався помірно вираженою

Таблиця 2

**Визначення середніх показників варіабельності серцевого ритму в жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпертонічним типом при проведенні ортостатичної проби**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Показник варіабельності серцевого ритму за даними кардіоінтервалографії							
	ЧСС, уд/хв	X, мс	Mo, мс	AMo, %	ІН	КМ (ІВР)	ПАПР	ВПР
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	83±5	146±6,2	721±42,9	62,71±1,5	299,37±24,63	430,08±17,37	87,2±4,78	9,55±0,82
Жінки з непліддям	73±2	120,86±5,9	822,72±22,9	60,86±1,3	306,5±9,21	504,3±20,18	74±2,02	10,08±0,47
Жінки з лейоміомою матки	62±3	148,86±4,9	679,71±41	65,29±9,1	315,15±46,14	438,62±60,75	93,71±13,06	9,68±0,87
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	120±4	114,43±7,6	502,57±18,8	77,14±2,3	673,52±47,36	676,04±36,98	153,73±8,42	17,47±1,3
Жінки з непліддям	113±3	78,43±5,9	531,43±16,3	77,29±1,6	931,96±70,21	989,55±65,73	145,58±6,28	24,12±1,84
Жінки з лейоміомою матки	72±3	124,86±8,9	641,57±27,5	75±10,2	470,97±76,43	603,9±99,91	116,89±14,97	12,57±1,23
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Контрольна група	81±3	226,07±36,9	745,96±24,9	40,61±5,2	123,9±26,9	184,8±40,5	54,48±7	6,1±0,1
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Контрольна група	86±4	213,82±37,6	702,18±31,1	42,64±5,6	147,08±35,1	206,5±50,1	60,78±8	5,48±0,88
p1*	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p2**	≤0,01	≤0,01	0,05	0,04	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p3***	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p4****	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p5*****	0,01	≤0,01	0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p6*****	0,08	≤0,01	0,09	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01

*Примітки:* 1. \* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям при проведенні ортостатичної проби; 2. \*\* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки при проведенні ортостатичної проби; 3. \*\*\* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, при проведенні ортостатичної проби; 4. \*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям порівняно з групою контролю; 5. \*\*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки порівняно з групою контролю; 6. \*\*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, порівняно з групою контролю.

симпатикотонією, найбільш виражений симпатикотонічний ефект, а відповідно найменший показник варіаційного розмаху, спостерігався в жінок із непліддям – 120,86±5,9 мс,  $p \leq 0,01$ , найбільший середній показник варіаційного розмаху кардіоінтервалів становив 148,86±4,9 мс,  $p \leq 0,01$ , у жінок із лейоміомою матки.

У жінок, що перенесли артифіційний аборт, цей показник дорівнював 146±6,2 мс ( $p \leq 0,01$ ). Зменшення показника варіаційного розмаху після проведення ортостатичної проби (у положенні стоячи) було статистично достовірним ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з групою контролю при всіх трьох типах ЗРЗ. Найбільше зменшення цього показника відзначалося в жінок із непліддям – 35,11% (78,43±5,9 мс). У жінок із лейоміомою матки та жінок, що перенесли артифіційний аборт, цей показник зменшувався відповідно на 16,12% (124,86±8,9 мс) і на 21,62% (114,43±7,6 мс).

Середній показник найчастішої тривалості кардіоінтервалів у стані спокою був близьким до ейтонії, але статистично відрізнявся від групи контролю в жінок із непліддям – 822,72±22,9 мс,  $p \leq 0,01$ , і лейоміомою матки – 679,71±41 мс,  $p \leq 0,01$ . При зміні положення тіла показник моди кардіоінтервалів достовірно знижувався

до значень, що характеризують симпатикотонічний вплив, як домінуючий у діяльності синусового вузла у всіх групах. Найбільше зниження цього показника відзначалося в жінок із непліддям – на 35,41% (531,43±16,3 мс),  $p \leq 0,01$ , тоді як у жінок, що перенесли артифіційний аборт, мода зменшилась на 30,30% і мала найнижче значення, а отже, і найбільший прояв симпатикотонії (502,57±18,8 мс),  $p \leq 0,01$ . У жінок із лейоміомою матки мода зменшилась на 8,05% до значення 641,57±27,5 мс,  $p = 0,05$ .

Рівень активності симпатичного вузла залишався високим при всіх трьох типах ЗРЗ. Значення середнього показника амплітуди діапазону тривалості кардіоінтервалів, що найбільш часто зустрічаються, достовірно відрізнялося від групи контролю ( $p \leq 0,01$ ) у жінок із непліддям, у жінок із лейоміомою матки та жінок, що перенесли артифіційний аборт, та становило відповідно 60,86±1,3%, 65,29±9,1% і 62,71±1,5%. Після проведення ортостатичної проби середнє значення показників амплітуди достовірно підвищувалося порівняно з групою контролю. У жінок із непліддям і жінок, що перенесли артифіційний аборт, середні показники підвищувалися до значень, які граничили з проявами вираженої симпатикотонії, відповідно на

**Визначення середніх показників варіабельності серцевого ритму в жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом при проведенні ортостатичної проби**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Показник варіабельності серцевого ритму за даними кардіоінтервалографії							
	ЧСС, уд/хв	Х, мс	Мо, мс	АМо, %	ИН	КМ (ІВР)	ПАПР	ВІР
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	70±4	415,71±81,3	856,86±43	38,71±7,4	56,52±17,48	96,08±26,3	45,55±10,51	2,92±0,62
Жінки з непліддям	62±3	410,14±61,3	967,85±40,6	40,43±6,8	51,37±8,89	98,97±13,7	41,93±7,89	2,57±0,41
Жінки з лейоміомою матки	59±3	607,71±48,1	1255,43±73,8	25,43±4,3	16,75±3	42,13±7,92	20,26±3,41	1,32±0,09
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Жінки що перенесли артифіційний аборт,	76±1	348,71±68,6	784,71±8,7	41,29±8,7	78,12±23,49	122,54±36,65	52,61±11,11	3,8±0,84
Жінки з непліддям	72±3	359,71±58,8	839,29±30,3	45,71±7,8	76,17±9,19	127,79±15,72	54,67±10,25	3,39±0,55
Жінки з лейоміомою матки	77±3	435,71±34,2	863,86±48,5	32,71±5,35	43,9±9,26	75,64±15,02	37,95±6,63	2,68±0,26
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Контрольна група	81±3	226,07±36,9	745,96±24,9	40,61±5,2	123,9±26,9	184,8±40,5	54,48±7	6,1±0,1
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Контрольна група	86±4	213,82±37,6	702,18±31,1	42,64±5,6	147,08±35,1	206,5±50,1	60,78±8	5,48±0,88
p1*	≤0,01	0,07	≤0,01	0,106	≤0,01	≤0,01	0,01	≤0,01
p2**	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p3***	≤0,01	0,06	≤0,01	0,3	0,03	0,07	0,123	0,02
p4****	≤0,01	≤0,01	≤0,01	0,459	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p5*****	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p6*****	≤0,01	≤0,01	≤0,01	0,256	≤0,01	≤0,01	0,03	≤0,01

*Примітки:* 1. \* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям при проведенні ортостатичної проби; 2. \*\* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки при проведенні ортостатичної проби; 3. \*\*\* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт при проведенні ортостатичної проби; 4. \*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям порівняно з групою контролю; 5. \*\*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки порівняно з групою контролю; 6. \*\*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, порівняно з групою контролю.

16% (77,29±1,6%) та 14% (77,14±2,3%). У жінок із лейоміомою матки середня амплітуда підвищувалася на 10% (75±10,2%).

Ступінь центрального регулювання серцевого ритму в жінок із порушенням вегетативного гомеостазу у формі СДВНС за гіпертонічним типом і різними типами ЗРЗ у стані спокою відповідав помірній симпатикотонії та достовірно відрізнявся від показників контрольної групи (p≤0,01) і складав відповідно в жінок із непліддям 306,5±9,21, у жінок із лейоміомою матки – 315,15±46,14, у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – 299,37±24,63. При проведенні ортостатичної проби виражений центральний тип стимулювання серцевого ритму та виражена симпатикотонія відзначалася в жінок із непліддям, у цих жінок індекс напруги регуляторних систем зріс на 204,07% (931,96±70,21), у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – на 124,98% (673,52±47,36), а в жінок із лейоміомою матки – на 49,44% (470,97±76,43).

Аналіз середніх показників ІВР вказує на переважання симпатикотонічних впливів на серцевий ритм. Середнє значення ІВР у жінок із непліддям становило 504,3±20,18, у жінок із лейоміомою матки – 438,62±60,75, у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – 430,08±17,37. Після зміни положення тіла в просторі виражена домінанта симпатичної нервової системи відзначалася в жінок із непліддям, середній показник ІВР у цих жінок збільшувався на 96,22%

(931,96±70,21), у жінок із лейоміомою матки та жінок, що перенесли артифіційний аборт, ІВР збільшувався на 37,68% (603,9±99,91) і 57,19% (676,04±36,98) відповідно.

Показник адекватності процесів регуляції вказував на нервовий шлях регуляції центрального стимулювання при всіх типах ЗРЗ і був достовірно вищим за показник групи контролю (p≤0,01). Найбільшим цей показник був у жінок із лейоміомою матки – 93,71±13,06. У жінок, що перенесли артифіційний аборт, та жінок із непліддям середні значення ПАПР складали відповідно 87,2±4,78 і 74±2,02. Після проведення ортостатичної проби найбільше зростання ПАПР відзначалося в жінок із непліддям – 96,72% (145,58±6,28). У жінок із лейоміомою матки цей показник зріс на 24,74% (116,89±14,97), а в жінок, що перенесли артифіційний аборт, – на 76,30% (153,73±8,42).

При всіх трьох типах ЗРЗ у жінок із СДВНС за гіпертонічним типом баланс регуляції роботи серцево-судинної системи характеризувався переважанням симпатичного впливу на серце і достовірно відрізнявся від групи контролю (p≤0,01). У жінок із непліддям середнє значення ВІР дорівнювало 10,08±0,47, у жінок із лейоміомою матки – 9,68±0,87, у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – 9,55±0,82. При зміні положення тіла ВІР найбільше зріс у жінок із непліддям – на 139,31%, у жінок із лейоміомою матки – на 29,88% (12,57±1,23), а в жінок, що перенесли артифіційний аборт, – на 82,89% (17,47±1,3).

Середня ЧСС у жінок із ЗРЗ та СДВНС за гіпотонічним типом (табл. 3) у стані спокою була достовірно нижчою за показники групи контролю і складала: у жінок із непліддям —  $62 \pm 3$  уд/хв, у жінок із лейоміомою матки —  $59 \pm 3$  уд/хв, у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $70 \pm 4$  уд/хв. Після проведення активної ортостатичної проби найбільше підвищення ЧСС відзначалося в жінок із лейоміомою матки —  $31,87\%$  ( $77 \pm 3$  уд/хв), у жінок із непліддям ЧСС збільшилась на  $15,28\%$  ( $72 \pm 3$  уд/хв), а в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, — на  $8,97\%$  ( $76 \pm 1$  уд/хв).

Середній розмах коливань значень тривалості кардіоінтервалів при усіх трьох типах ЗРЗ був достовірно нижчим, ніж у групі контролю ( $p \leq 0,01$ ). У жінок із непліддям цей показник становив  $410,14 \pm 61,3$  мс, у жінок із лейоміомою матки —  $607,71 \pm 48,1$  мс, у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $415,71 \pm 81,3$  мс. Після проведення ортостатичної проби статистично достовірно зниження середнього значення варіаційного розмаху відзначалося в жінок, що мали порушення вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом із лейоміомою матки, — на  $28,30\%$  ( $435,71 \pm 34,2$  мс), у жінок із непліддям та у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, цей показник знижувався на  $12,3\%$  ( $359,71 \pm 58,8$  мс) та  $16,12\%$  ( $348,71 \pm 68,6$  мс) відповідно.

Середнє значення моди кардіоінтервалів у жінок із цим порушенням вегетативного гомеостазу та ЗРЗ було достовірно вищим за показники контрольної групи ( $p \leq 0,01$ ) і вказувало на домінування ваготонічних впливів на діяльність синусового вузла. При цьому найбільший середній показник моди відзначався в пацієток із лейоміомою матки —  $1255,43 \pm 73,8$  мс, у жінок із непліддям цей показник дорівнював  $967,85 \pm 40,6$  мс, а в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $856,86 \pm 43$  мс. Після зміни положення тіла в просторі середні показники достовірно знижувалися при усіх типах ЗРЗ у жінок із СДВНС за гіпотонічним типом ( $p \leq 0,01$ ). При цьому найменше зниження середнього показника моди відзначалося в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $8,42\%$  ( $784,71 \pm 8,7$  мс), що, своєю чергою, вказало на значний ваготонічний вплив, у жінок із лейоміомою матки середнє значення моди знизилось на  $31,19\%$  ( $863,86 \pm 48,5$  мс), а в жінок із непліддям — на  $13,28\%$  ( $839,29 \pm 30,3$  мс).

Ступінь мобілізуючого впливу симпатичного відділу був достовірно нижчим, ніж у групі контролю, в стані спокою ( $p \leq 0,01$ )  $25,43 \pm 4,3\%$ . У жінок із лейоміомою матки також достовірно було підвищення цього показника при зміні положення тіла на  $7\%$ . У жінок із непліддям та жінок, що перенесли артіфіційний аборт, АМо у стані спокою був близьким до стану вегетативної рівноваги, але відповідав помірній ваготонії і складав  $40,43 \pm 6,8\%$  і  $38,71 \pm 7,4\%$  відповідно. При зміні положення тіла у цих жінок відбувалося помірне підвищення показника частоти кардіоінтервалів на  $5$  та  $3\%$  відповідно.

Середнє значення індексу напруження регуляторних систем у жінок із СДВНС за гіпотонічним типом достовірно відрізнялося від групи контролю. Виражений ваготонічний вплив у стані спокою відзначався у жінок із лейоміомою матки —  $16,75 \pm 3$ . У жінок із непліддям та жінок, що перенесли артіфіційний аборт, середнє значення ІН знаходилось на границі між помірно ваготонією та ейтонією і становило відповідно  $51,37 \pm 8,89$  та  $56,52 \pm 17,48$ . При зміні положення тіла середнє значення ІН у жінок із СДВНС за гіпотонічним типом при неплідді зросло на  $48,27\%$  ( $76,17 \pm 9,19$ ), при лейоміомі матки — на  $162,04\%$  ( $43,9 \pm 9,26$ ), що відповідало помірній ваготонії, та в жінок,

що перенесли артіфіційний аборт, зросло на  $38,22\%$  ( $78,12 \pm 23,49$ ).

Співвідношення між активністю симпатичного та парасимпатичного відділів нервової системи у стані спокою достовірно відрізнялося від групи контролю. Домінанта парасимпатичного відділу відзначалася в жінок із лейоміомою матки ( $42,13 \pm 7,92$ ). У жінок із непліддям та в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, середні значення ІВР у стані спокою склали відповідно  $98,97 \pm 13,7$  та  $96,08 \pm 26,3$ . Достовірно підвищення ІВР після проведення ортостатичної проби відзначалося в жінок із непліддям — на  $29,11\%$  ( $127,79 \pm 15,72$ ) та в жінок із лейоміомою матки — на  $79,53\%$  ( $75,64 \pm 15,02$ ). У жінок, що перенесли артіфіційний аборт, середнє значення вегетативного показника ритму підвищилось на  $27,54\%$  ( $122,54 \pm 36,65$ ).

Оцінка середнього значення показника адаптивності процесів регуляції показала значне переважання гуморального шляху регуляції центрального стимулювання у стані спокою у жінок із лейоміомою матки ( $20,26 \pm 3,41$ ;  $p \leq 0,01$ ). У жінок із непліддям ( $41,93 \pm 7,89$ ;  $p \leq 0,01$ ) та жінок, що перенесли артіфіційний аборт, ( $45,55 \pm 10,51$ ;  $p = 0,03$  середнє значення ПАПР також достовірно відрізнялося від показників контрольної групи. Після зміни положення тіла в просторі середнє значення ПАПР достовірно збільшувалося в жінок із непліддям — на  $30,38\%$  ( $54,67 \pm 10,25$ ;  $p \leq 0,01$ ) та в жінок із лейоміомою матки — на  $87,34\%$  ( $37,95 \pm 6,63$ ;  $p \leq 0,01$ ). У жінок, що перенесли артіфіційний аборт, ПАПР підвищився на  $15,49\%$  ( $52,61 \pm 11,11$ ;  $p = 0,01$ ).

Зрушення балансу роботи серцево-судинної системи в бік ваготонії спостерігалось при усіх трьох типах ЗРЗ порівняно з показниками контрольної групи ( $p \leq 0,01$ ). У жінок із непліддям середнє значення ВПР складало  $2,57 \pm 0,41$ . У жінок із лейоміомою матки цей показник був найнижчим і становив  $1,32 \pm 0,09$ , а в жінок, що перенесли артіфіційний аборт, середній ВПР був  $2,92 \pm 0,62$ . Після проведення ортостатичної проби в жінок із непліддям і жінок, що перенесли артіфіційний аборт, середнє значення ВПР зросло відповідно на  $31,73\%$  ( $3,39 \pm 0,55$ ) та  $30,22\%$  ( $3,8 \pm 0,84$ ) і відповідало рівню помірного ваготонічного впливу. У жінок із лейоміомою матки середній показник ВПР зріс найбільше — на  $103,11\%$  ( $2,68 \pm 0,26$ ) до граничного рівня між вираженим і помірним ваготонічним впливом.

Показники ЧСС у жінок із ЗРЗ та СДВНС за кардіальним типом (табл. 4) у стані спокою склали відповідно: у жінок із непліддям —  $82 \pm 7$  уд/хв, у жінок із лейоміомою матки —  $87 \pm 3$  уд/хв, у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, —  $79 \pm 4$  уд/хв.

Після проведення ортостатичної проби відзначалося підвищення середніх показників ЧСС в усіх трьох підгрупах: у жінок із непліддям — на  $11,62\%$  ( $91 \pm 6$  уд/хв), у жінок із лейоміомою матки — на  $10,66\%$  ( $97 \pm 3$  уд/хв), у жінок, що перенесли артіфіційний аборт, — на  $37,29\%$  ( $108 \pm 3$  уд/хв).

Середні значення варіабельності коливань кардіоінтервалів вказували на помірну симпатикотонію в жінок із непліддям —  $100,43 \pm 30,5$  мс ( $p \leq 0,01$ ), у жінок із лейоміомою матки —  $123,14 \pm 20,6$  мс ( $p \leq 0,01$ ). У жінок, що перенесли артіфіційний аборт, середнє значення варіаційного розмаху достовірно відрізнялося від групи контролю ( $p \leq 0,01$ ) та набувало значень, граничних між помірно симпатикотонією та ейтонією. Після проведення ортостатичної проби відмічалось достовірно зниження середніх значень показників Х: у жінок із непліддям — на  $19,06\%$  ( $81,29 \pm 24,4$  мс), у жінок із лейоміомою матки — на  $18,45\%$  ( $100,43 \pm 15,2$  мс), у жінок, що перенесли артіфіційний

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

аборт, — на 31,48% (105,43±9,1 мс), до значень, що відповідають помірній симпатикотонії.

Мода кардіоінтервалів у стані спокою в жінок із непліддям і жінок, що перенесли аборт, була близька до ейтонії — 738,14±63 мс та 763±37,8 мс відповідно, у жінок із лейоміомою матки відмічалася тенденція до помірної симпатикотонії — 686,57±26 мс. При зміні положення тіла середнє значення моди знижувалося до значень, що відповідали помірній симпатикотонії, у жінок із непліддям — на 10,64% (659,57±44,1 мс), у жінок із лейоміомою матки — на 9,68% (620,14±18,4 мс). У жінок, що перенесли артифіційний аборт, Мо знизилася на 27,26%, що відповідало вираженому симпатикотонічному ефекту.

Ступінь мобілізаційного впливу симпатичного відділу нервової системи в жінок із СДВНС за кардіальним типом у стані спокою достовірно відрізнявся від показників групи контролю і відповідав проявам помірної симпатикотонії: у жінок із непліддям — 65,43±9,2%, у жінок із лейоміомою матки — 66,14±6,8%, у жінок, що перенесли артифіційний аборт, — 64,29±2,9%. Після проведення ортостатичної проби в жінок, що перенесли артифіційний аборт, середній показник амплітуди моди підвищився на

18% (82±3,5%) до граничного рівня між помірно та вираженою симпатикотонією, у жінок із лейоміомою матки амплітуда підвищилася на 5,3% (71,43±8,1%), а в жінок із непліддям — на 4,7% (70,14±11%).

Середній показник ІН у стані спокою відповідав помірній симпатикотонії, у жінок із непліддям і лейоміомою матки ІН набував граничних значень між помірно та вираженою симпатикотонією — 477,42±157,3 та 404,8±99,66 відповідно. У жінок, що перенесли артифіційний аборт, середнє значення Х було 275,43±27,86. Після зміни положення тіла в просторі спостерігалось підвищення ІН у бік вираженої симпатикотонії при таких типах ЗРЗ, як непліддя, — на 48,46% (708,79±252,22), та артифіційний аборт — на 155,88% (704,78±58,76). У жінок із лейоміомою матки середній ІН підвищувався на 46,59% (593,42±153,71) до рівня, граничного між помірно та вираженою симпатикотонією.

Середнє значення ІВР у стані спокою в жінок із порушенням вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за кардіальним типом і лейоміомою матки та в жінок, що перенесли артифіційний аборт, становило 556,36±139,27 і 418,88±30,02 відповідно та вказувало на помірне зрушен-

Таблиця 4

**Визначення середніх показників варіабельності серцевого ритму в жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за кардіальним типом при проведенні ортостатичної проби**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Показник варіабельності серцевого ритму за даними кардіоінтервалографії							
	ЧСС, уд/хв	Х, мс	Мо, мс	АМо, %	ІН	КМ (ІВР)	ПАПР	ВПР
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	79±4	153,86±7,8	763±37,8	64,29±2,9	275,43±27,86	418,88±30,02	84,48±6,51	8,56±0,69
Жінки з непліддям	82±7	100,43±30,5	738,14±63	65,43±9,2	477,42±157,3	703,15±247,44	88,88±12,35	14,69±4,44
Жінки з лейоміомою матки	87±3	123,14±20,6	686,57±26	66,14±6,8	404,8±99,66	556,36±139,27	96,44±10,47	12,12±2,02
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	108±3	105,43±9,1	555±16	82±3,5	704,78±58,76	782,52±70,87	147,88±8,07	17,19±1,25
Жінки з непліддям	91±6	81,29±24,4	659,57±44,1	70,14±11	708,79±252,22	931,98±334,86	106,44±15,96	20,28±6,21
Жінки з лейоміомою матки	97±3	100,43±15,2	620,14±18,4	71,43±8,1	593,42±153,71	735,43±192,39	115,35±14,23	16,4±2,57
<i>У положенні тіла лежачи</i>								
Контрольна група	81±3	226,07±36,9	745,96±24,9	40,61±5,2	123,9±26,9	184,8±40,5	54,48±7	6,1±0,1
<i>У положенні тіла стоячи</i>								
Контрольна група	86±4	213,82±37,6	702,18±31,1	42,64±5,6	147,08±35,1	206,5±50,1	60,78±8	5,48±0,88
p1*	≤0,01	0,109	≤0,01	0,239	0,03	0,08	0,02	0,04
p2**	≤0,01	0,02	≤0,01	0,1	≤0,01	0,03	≤0,01	≤0,01
p3***	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p4****	0,355	≤0,01	0,4	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p5*****	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p6*****	0,179	≤0,01	0,16	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01

Примітки: 1. \* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям при проведенні ортостатичної проби; 2. \*\* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки при проведенні ортостатичної проби; 3. \*\*\* – статистична достовірність зміни показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, при проведенні ортостатичної проби; 4. \*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із непліддям порівняно з групою контролю; 5. \*\*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму в жінок із лейоміомою матки порівняно з групою контролю; 6. \*\*\*\*\* – статистична достовірність показників варіабельності серцевого ритму у жінок, що перенесли аборт, порівняно з групою контролю.

ня балансу симпатичного та парасимпатичного відділу нервової системи в бік симпатичного. У жінок із непліддям середнє значення ІВР було на граничному рівні між помірною та вираженою симпатикотонією —  $703,15 \pm 247,44$ . Після проведення ортостатичної проби середній показник ІВР у жінок із таким порушенням вегетативного гомеостазу і з лейоміомою матки зріс на  $32,19\%$  ( $735,43 \pm 192,39$ ), а в жінок, що перенесли артифіційний аборт, — на  $86,82\%$  ( $782,52 \pm 70,87$ ). При цьому обидва показники не виходили за межі помірних симпатикотонічних зрушень. У жінок із непліддям відбувалося збільшення середнього значення ІВР на  $32,54\%$  ( $931,98 \pm 334,86$ ), що відповідало вираженому симпатикотонічному ефекту.

Нервовий шлях реалізації центрального стимулювання відзначався при всіх трьох типах ЗРЗ у жінок із СДВНС за кардіальним типом ( $p \leq 0,01$ ), на що вказали середні значення показників адекватності процесів регуляції, у жінок із непліддям —  $88,88 \pm 12,35$ , у жінок із лейоміомою матки —  $96,44 \pm 10,47$ , та в жінок, що перенесли артифіційний аборт, —  $84,48 \pm 6,51$ . Проведена ортостатична проба показала, що в жінок, що перенесли артифіційний аборт, відбулося найбільше зростання середнього значення ПАПР — на  $75,03\%$  ( $147,88 \pm 8,07$ ). У жінок із лейоміомою матки цей показник зріс на  $19,61\%$  ( $115,35 \pm 14,23$ ), а в жінок із непліддям — на  $19,75\%$  ( $106,44 \pm 15,96$ ).

Найбільший симпатикотонічний вплив на роботу серцево-судинної системи в стані спокою, за даними аналізу вегетативного показника ритму, відзначався в жінок із СДВНС за кардіальним типом і непліддям —  $14,69 \pm 4,44$ . У жінок із лейоміомою матки та в жінок, що перенесли артифіційний аборт, із таким видом порушення вегетативного гомеостазу цей показник також був достовірно вищим, ніж у групі контролю ( $p \leq 0,01$ ), і становив відповідно  $12,12 \pm 2,02$  та  $8,56 \pm 0,69$ . Після зміни положення тіла в просторі найбільше зростання середнього значення ПАПР відзначалося в жінок, що перенесли артифіційний аборт, — на  $100,79\%$  ( $17,19 \pm 1,25$ ), у жінок із лейоміомою матки цей показник зріс на  $35,33\%$ , а в жінок із непліддям після зростання на  $38,07\%$  показник ПАПР залишився найвищим серед усіх досліджуваних ЗРЗ ( $20,28 \pm 6,21$ ).

Кардіоінтервалографічні дослідження показали, що в жінок із ЗРЗ і СВД результати аналізу варіабельності серцевого ритму майже не відрізнялися від групи контролю.

Отримані дані засвідчили, що в жінок із ЗРЗ і СДВНС за гіпертонічним типом спостерігалось переважання симпатичних впливів на ритм серця і підвищена активність центрального контуру регуляції.

У жінок із ЗРЗ і СДВНС за гіпотонічним типом відмічалось переважання парасимпатичних впливів, нормальна або знижена активність центрального контуру регуляції, переважання гуморального механізму регуляції серцевого ритму.

У жінок із ЗРЗ і СДВНС за кардіальним типом спостерігалось зрушення вегетативного балансу в бік помірної симпатикотонії.

Проведена ортостатична проба дала змогу оцінити вегетативне забезпечення адаптаційних реакцій організму жінок із ЗРЗ.

У жінок із СДВНС за гіпертонічним типом, що перенесли аборт, середні значення показників варіабельності серцевого ритму та динаміка показників після проведення ортостатичної проби була подібною до динаміки показників у жінок із непліддям, але дещо нижчою. У жінок із СДВНС за гіпотонічним типом і таким ЗРЗ оцінка показників варіабельності серцевого ритму показала помірний

ваготонічний вплив. Динаміка показників після проведення ортостатичної проби також була невисокою. У жінок із СДВНС за кардіальним типом, що перенесли аборт, у стані спокою показники адаптивності механізмів регуляції вегетативної нервової системи були близькими до ейтонії. Проведена ортостатична проба показала найбільшу динаміку показників серед усіх ЗРЗ.

У жінок із СДВНС за гіпертонічним типом і непліддям спостерігалось найбільше зростання показників варіабельності пульсометрії до рівнів вираженої симпатикотонії. У жінок із СДВНС за гіпотонічним типом і непліддям відзначалась у стані спокою помірна ваготонія. Після проведення ортостатичної проби тенденція до незначних ваготонічних впливів залишалась, а деякі показники набували значень, характерних для нормотонії. У жінок із СДВНС за кардіальним типом і непліддям відзначалось незначне підвищення показників у межах помірної симпатикотонії, тоді як у стані спокою середнє значення ІН досягало нижньої межі значень, характерних для постійного напруження регуляторних систем.

У жінок із СДВНС за гіпертонічним типом і лейоміомою матки в стані спокою показники варіабельності серцевого ритму відповідали значенням помірної симпатикотонії і, незважаючи на найбільшу серед досліджуваних ЗРЗ динаміку показників, не виходили за рамки помірної симпатикотонії. У жінок із СДВНС за гіпотонічним типом і лейоміомою матки відзначався виражений ефект парасимпатикотонічних впливів і гуморального механізму регуляції серцевого ритму. Після проведення ортостатичної проби динаміка показників також залишалась найбільшою серед усіх досліджуваних ЗРЗ. Зміна показників відповідала помірній ваготонії. У жінок із СДВНС за кардіальним типом і лейоміомою матки значення показників варіабельності серцевого ритму в стані спокою відповідали нижній границі значень, характерних для помірної симпатикотонії, та не відзначались значною динамікою після проведення ортостатичної проби.

## Висновки

Отримані дані дають змогу стверджувати, що: динаміка показників варіабельності серцевого ритму в жінок, що перенесли аборт, при наявності СДВНС за гіпертонічним і кардіальним типами вказує на низьку стійкість до змін факторів навколишнього середовища, зокрема до стресорних факторів; комбінація такого ЗРЗ, як непліддя, з будь-яким із типів СДВНС характеризується переважанням центральних механізмів регуляції серцевого ритму та домінуванням симпатикотонічних впливів, що при зміні зовнішніх чи внутрішніх умов середовища відіграє роль фактора переднавантаження та може буди передумовою виникнення інших порушень гомеостазу; поєднання СДВНС за гіпотонічним типом і лейоміоміою матки є передумовою вираженого парасимпатичного впливу та переважання гуморального механізму регуляції серцевого ритму, що в поєднанні з дисбалансом гормонів також є фактором ризику стійких порушень нейрогуморальної регуляції.

Застосування комбінації кардіоінтервалографії та ортостатичної проби дає змогу визначити слабкість механізмів вегетативного забезпечення підтримки гомеостазу в жінок досліджуваних груп.

Проведені дослідження дають змогу з'ясувати взаємозв'язки між вегетативним гомеостазом та іншими регуляторними системами організму жінки фертильного віку, що обумовлюють розвиток ЗРЗ у вигляді станів, які виникають після артифіційного аборту, при неплідді та лейоміоміою матки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні / Ю.Г. Антипкін // Журнал АМН України. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 476—485.
2. Вейн А.М. Вегетативні розлади: клініка, діагностика, лікування / А.М. Вейн. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003.
3. Гойда Н.Г. Аналіз стану здоров'я жінок та дітей в Україні / Н.Г. Гойда // Мистецтво лікування. — 2005. — № 10 (26). — С. 12—15.
4. Заболевания вегетативной нервной системы: рук-во для врачей / под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицина, 1991.
5. Запорожан В.М. Основні компоненти мультифакторіальної безплідності у жінок / В.М. Запорожан, Р.В. Соболев // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 1. — С. 101—103.
6. Збереження репродуктивного здоров'я жінки — основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін [та ін.] // Здоров'я України. — 2008. — № 9. — С. 58—59.
7. Ланг Г.Ф. Учебник внутренних болезней / Г.Ф. Ланг. — Т. I, ч. 1. — Л.: Медгиз, 1938.
8. Лекарь П.Г. Соматоневрологические синдромы / П.Г. Лекарь, В.А. Мищенко. — М., 1986. — С. 47—54.
9. МКБ-10/ICD10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клиническое описание и указания по диагностике / под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. — СПб.: Оверлейд, 1994. — 297 с.
10. Новосельцев В.Н. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем / В.Н. Новосельцев. — Новосибирск: Наука, 1991. — С. 26.
11. Подольський В.В. Особливості нейроендокринної адаптації жінок фертильного віку з різними рівнями стресу / В.В. Подольський, З.Б. Хомінська, М.М. Гульчій // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — Київ: Інтермед, 2005. — С. 604—607.
12. Подольський В.В. Репродуктивне здоров'я жінок — важлива проблема сучасності / В.В. Подольський // Здоров'я жінки. — 2003. — № 1 (13). — С. 100—104.
13. Чазов Е.И. Эпифиз: место и роль в системе эндокринной регуляции / Е.И. Чазов, В.А. Исаченков. — М., 1974. — 228 с.

### Вегетативний гомеостаз і його порушення у жінок фертильного віку з змінами репродуктивного здоров'я Вл.В. Подольський

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», г. Київ, Україна

**Цель** — вивчити вегетативний гомеостаз і його порушення у жінок фертильного віку, які перенесли штучний аборт, страждають на безплідність та лейоміому матки.

**Пациенти і методи.** Нами досліджено 360 жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я. Дослідження варіабельності серцевого ритму виконано з допомогою кардіоінтервалографії (CARDIO, виробництва Україна, в 2007 г.). Функціональне тестування резервів механізмів вегетативної регуляції проведено з допомогою активної ортостатичкої проби. Аналіз результатів кардіоінтервалографії виконано геометричним методом (методом варіаційної пульсометрії), запропонованим Баєвським Р.М.

**Результати.** Установлено, що: динаміка показувачів варіабельності серцевого ритму у жінок, які перенесли аборт, при наявності соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи по гіпертонічному та кардіальному типам вказує на низьку стійкість до змін факторів навколишнього середовища, зокрема до стресорних факторів; комбінація безплідності з будь-яким з типів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи характеризується переважанням центральних механізмів регуляції серцевого ритму та домінуванням симпатикотонічних впливів, що при зміні зовнішніх або внутрішніх умов середовища грає роль фактора переднагрузки і може бути передумовою виникнення інших порушень гомеостазу; поєднання соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи по гіпотонічному типу та лейоміому матки є передумовою вираженого парасимпатического впливу та переважання гуморального механізму регуляції серцевого ритму, що в поєднанні з дисбалансом гормонів також є фактором ризику стійких порушень нейрогуморальної регуляції.

**Висновки.** Проведені дослідження дозволяють встановити взаємозв'язок між вегетативним гомеостазом та іншими регуляторними системами організму жінки фертильного віку, які обумовлюють розвиток змін репродуктивного здоров'я в формі станів, які виникають після штучного аборту, на безплідності та лейоміому матки.

**Ключевые слова:** жінки фертильного віку, зміни репродуктивного здоров'я, штучний аборт, безплідність, лейоміома матки, вегетативний гомеостаз, регуляція вегетативної нервової системи.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):38-46;doi10.15574/PP.2015.63.38

### Autonomic homeostasis and its disorders in women of fertile age due to the changes in reproductive health

Vl.V. Podolsky

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

**Objective:** to study vegetative homeostasis and its disorders in women of fertile age who underwent an artificial abortion, suffer from infertility and uterine leiomyoma.

**Patients and methods.** A total of 360 women with disorders of homeostasis of vegetative and reproductive health changes were examined. The study of heart rate variability accomplished by cardiointervalography (CARDIO, produced in Ukraine, in 2007y.). Functional testing of mechanisms reserves of vegetative regulation was conducted with the use of the active orthostatic test. Analysis of the results of cardiointervalography was done by the geometric method (variation pulsometry) proposed by R.M. Baevskyi

**Results.** It is found that the dynamics of heart rate variability in women who have had an abortion, at the presents of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system by hypertensive and cardiac type indicates about low resistance to changes in environmental factors, in particular to high-stress factors. Infertility combination with any type of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system is characterized by a predominance of the central mechanisms of regulation of heart rate and dominance of sympatheticotonic effects. That is due to the change of internal or external environmental conditions play a role of preload factor and can be a prerequisite for the emergence of other disorders of homeostasis. The combination of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system and hypotonic type of uterine leiomyoma is a prerequisite of pronounced parasympathetic influence and predominance of humoral mechanisms of regulation of heart rate. In combination with the hormone imbalance it can be also a risk factor for persistent violations of neuro-humoral regulation.

**Conclusions.** The conducted study allows elucidating the relationship between vegetative homeostasis and other regulatory systems of the body of women of fertile age, which cause changes in the development of reproductive health as a condition that occurs after artificial abortion, infertility and uterine leiomyoma.

**Key words:** women of fertile age, changes in reproductive health, artificial abortion, infertility, uterine leiomyoma, vegetative homeostasis, regulation of the autonomic nervous system.

### Сведения об авторах:

**Подольський Вл.В.** — к.мед.н., керівник наукової групи, ст.н.с., зав. відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-67.

Стаття поступила в редакцію 12.06.2015 г.



УДК 612.349.8:618.11-006.2-008.6-02:618.3

О.В. Онисько<sup>1 2</sup>, О.О. Корчинська<sup>1</sup>, Г.О. Слабкий<sup>1</sup>, У.В. Волошина<sup>2</sup>

## Особливості прегравідарної підготовки в жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі

<sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна<sup>2</sup>Ужгородський міський пологовий будинок, м. Ужгород, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):47-50;doi10.15574/PP.2015.63.47

**Мета** — вивчити ефективність лікування непліддя на фоні полікістозних яєчників у жінок з інсулінорезистентністю.**Пацієнти та методи.** Проведено аналіз ефективності лікування безпліддя в жінок із синдромом полікістозних яєчників, із них I групи становили 25 пацієнок, в яких діагноз встановлено за допомогою традиційних критеріїв і визначено індекс НОМА як показник інсулінорезистентності, а II групи становили 25 жінок із синдромом полікістозних яєчників з аналогічними методами обстеження, але без визначення індексу НОМА.**Результати.** Встановлено, що у всіх жінок, в яких індекс НОМА дорівнював >3 та які лікувалися препаратом метформін, повністю відновилися менструальна функція та овуляція, навіть без призначення додаткових гормональних препаратів, крім того, більш ніж у половини жінок настала вагітність. Непоганий результат лікування мали пацієнтки, в яких індекс НОМА був у нормі та які лікувалися за звичайною схемою, тому що в них не було інсулінорезистентності. У жінок, в яких індекс НОМА не визначався, ефективність лікування була набагато нижчою, оскільки не була доведена наявність або відсутність інсулінорезистентності.**Висновки.** Індекс НОМА слід визначати у всіх жінок із синдромом полікістозних яєчників, оскільки його рівень має вирішальне значення в подальшій тактиці лікування даного захворювання. Неправильний підхід до лікування призводить до зниження імовірності отримання позитивних результатів.**Ключові слова:** інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, синдром полікістозних яєчників, безпліддя.

### Вступ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найчастішою ендокринопатією в жінок репродуктивного віку як в Україні, так і за кордоном і становить гетерогенну групу порушень із широкою клінічною і біохімічною варіабельністю. Незважаючи на чисельні дослідження, присвячені різноманітним аспектам проблеми, однакості щодо патогенезу цієї патології на сьогодні немає. Залишаються дискусійними питання щодо виявлення механізму формування хронічної ановуляції, гіперандрогенії та гіперінсулінемії (ГІ) як основних проявів СПКЯ та методів їх корекції. Найменш вивченими питаннями патогенезу є роль стресу, опіоїдної системи та гіпоксії в розвитку СПКЯ. Більшість пацієнок репродуктивного віку з СПКЯ страждають на безпліддя, частота якого становить 35–74%. Порушення менструального циклу, ановуляція, безпліддя, гірсутизм різного ступеня, ожиріння й двобічне збільшення яєчників значно впливають на якість життя пацієнок із СПКЯ. З 80-х років ХХ ст. показана роль метаболічних порушень у патофізіології СПКЯ. Численними дослідженнями доведено, що у хворих із СПКЯ часто порушена толерантність до глюкози, тобто інсулінорезистентність (ІР) із компенсаторною ГІ. Ці метаболічні порушення призводять до посилення яєчничкової гіперандрогенії (кардинальної ознаки СПКЯ), неефективності індукції овуляції, а далі — до підвищення ризику серцево-судинних захворювань та інсулінонезалежного цукрового діабету, що обтяжують перебіг періоду пре- і постменопаузи життя жінки.

**Мета** роботи — вивчити ефективність лікування непліддя на фоні полікістозних яєчників у жінок з ІР.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз ефективності лікування безпліддя в жінок із СПКЯ, із них I групи становили 25 пацієнок, в яких діагноз СПКЯ встановлено за допомогою традиційних критеріїв: даних анамнезу, ехографічних ознак СПКЯ, клінічних проявів, визначення рівня таких гормонів, як фолікулстимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), співвідношення ФСГ до ЛГ (ФСГ/ЛГ), пролактин, тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тестос-

терон (Тс вільний), тестостерон-естроген зв'язуючий глобулін (ТЕЗГ), дегідроепіандростерон сульфат (ДГЕА-С), інсулін та визначення глюкози натще. У жінок даної групи визначено індекс НОМА як показник ІР. Оскільки ІР підтверджено не у всіх жінок, то I групи поділено на підгрупи: Іа (18 пацієнок, або 72%, з ІР) та Іб (7 пацієнок, або 22%, без ІР). До II групи увійшли 25 жінок із СПКЯ з аналогічними методами обстеження, але без визначення індексу НОМА. Пацієнтки Іа підгрупи отримували метформін протягом першого тижня по 500 мг 1 раз/день, протягом другого — по 500 мг 2 рази / день, а починаючи з третього тижня — по 500 мг 3 рази/день протягом 3–6 місяців. Метформін належить до класу бігуанідів. Він потенціює дію інсуліну на рецепторному і пострецепторному рівнях. Метформін має цукрознижувальну дію, знижує як базальну, так і постпрандальну концентрацію глюкози в крові. Він не стимулює секрецію інсуліну, тому не призводить до гіпоглікемії. Цукрознижувальна дія метформіну обумовлена такими механізмами: зниження вироблення глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу і глікогенолізу, підвищення чутливості м'язової тканини до інсуліну, що поліпшує поглинання глюкози на периферії та її утилізацію, зменшення всмоктування глюкози в кишечнику. Він діє на глікогенсинтетазу, стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, збільшує транспортну ємність для глюкози всіх відомих транспортних протеїнів (GLUT). У деяких дослідженнях показане значне зниження рівня інсуліну натще і через 2 год. до навантаження 75 г глюкози в жінок із СПКЯ, які приймали метформін. Це зниження корелює зі зниженням андрогенів. Слід відмітити, що даний препарат нормалізує вуглеводні порушення, призводить до зниження ІМТ у пацієнок з ожирінням і позитивно впливає на ліпідний обмін, зокрема, знижує рівень тригліцеридів, холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Знижуючи рівень тригліцеридів у сироватці крові, він також забезпечує антитромботичну дію. Жінки II групи отримували стандартне лікування: Діане-35 протягом 6 місяців, стимуляцію овуляції кломіфеном (3 цикли) та стимуляцію овуляції шляхом клиновидної резекції яєчників. Лікування пацієнок Іб підгрупи — аналогічне.

Таблиця 1

**Особливості репродуктивної та менструальної функцій у жінок досліджуваних груп**

Характеристика пацієнток	I група	II група
Середній вік пацієнток, роки	26±2	26±1
Середній вік менархе, роки	14±1,3	13±1,2
Середнє значення ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27±1,7	27±1
Олігоменорея, абс. / %	20 / 80	19 / 76
Аменорея, абс. / %	5 / 20	6 / 24
Ановуляція, абс. / %	25 / 100	25 / 100
Гірсутизм, абс. / %	18 / 72	15 / 60
Безпліддя, абс. / %	25 / 100	25 / 100

**Результати дослідження та їх обговорення**

Середній вік усіх жінок становив 26±1,2 року з індивідуальними коливаннями від 19 до 40 років (табл. 1). У даних пацієнток середній вік менархе дорівнював 14±1,3 року. Порівняльний аналіз антропометричних даних не виявив достовірних міжгрупових відмінностей за масою тіла та ІМТ (27±1,7 кг/м<sup>2</sup>). Пацієнтки обох груп майже не відрізнялися за клінічними проявами. У всіх жінок обох груп відмічалось порушення менструальної функції: 20 (80%) жінок I групи мали олігоменорею, 5 (20%) жінок — аменорею; серед жінок II групи на олігоменорею страждали 19 (76%) пацієнток, а на аменорею — 6 (24%).

Ановуляторний менструальний цикл відмічався у всіх пацієнток обох груп. Основним клінічним симптомом, з яким зверталися жінки, було безпліддя. Гірсутизм мав місце у 18 (72%) та 15 (60%) пацієнток.

При проведенні гормонального дослідження венозної крові пацієнток I групи отримано такі дані: ЛГ/ФСГ — 3±0,2; рівень пролактину — 20,3–24,7 нг/мл; середнє значення Тс вільного — 7±2,3 пг/мл; середнє значення ТЕЗГ — 12,6±2 нмоль/л; глікемія натще — 6,9±1,4 ммоль/л; середнє значення ДГЕА-С — 420±2,2 мкг/дл. У пацієнток II групи виявлено майже такі самі результати: ЛГ/ФСГ — 3,2±1,7; рівень пролактину — 21,5±1 нг/мл; середнє значення Тс вільного — 8±1,3 пг/мл; середнє значення ТЕЗГ — 12,9±1,8 нмоль/л; глікемія натще — 7±1,1 ммоль/л; середнє значення ДГЕА-С — 425±2,7 мкг/дл (табл. 2).

У всіх досліджуваних пацієнток відсутній інфекційний фактор безпліддя.

Діагностика СПКЯ встановлюється за допомогою клінічних симптомів, тестів функціональної діагностики, ультразвукового дослідження, даних гормонального обстеження та лапароскопії [4].

Зміни лабораторних показників при СПКЯ вирізняються великою варіабельністю. Гіперандрогенія — один з основних симптомів СПКЯ. Виявлено, що рівень вільного Тс підвищується в багатьох жінок з ознаками гірсутизму і олігоменореї, причому більш виражено, ніж у жінок

з іншими причинами порушення овуляції. На практиці для виявлення гіперандрогенії в більшості випадків висторюється визначення концентрації загального тестостерону в сироватці крові [2]. Пульсууючий характер секреції прегормонів наднирниками і циклічні процеси в яєчниках під час менструального циклу обумовлює коливання концентрації андрогенів у крові. Для корекції помилкових показників ряд авторів пропонують проводити повторні дослідження концентрації тестостерону в сироватці крові. Таким чином, неточність лабораторних показників може пояснити відсутність гіперандрогенії в жінок з ознаками гірсутизму, а різна чутливість тканин до андрогенів може обумовлювати відсутність клінічних проявів підвищення рівня андрогенів у крові. Саме з цих позицій формується критерій встановлення діагнозу СПКЯ, який передбачає наявність клінічних або лабораторних ознак гіперандрогенії [7].

У 75% жінок із СПКЯ рівень ЛГ у крові підвищений, що є наслідком високої амплітуди і частоти його секреції гіпофізом [1]. Співвідношення ЛГ/ФСГ є відносно недостовірним критерієм діагностики СПКЯ [3]. Причин для цього багато. По-перше, це пов'язано з пульсууючим характером секреції ЛГ, що обмежує значення однократного його визначення. По-друге, використання різних методик визначення ЛГ дає досить суперечливі результати, при цьому чітко встановлено, що радіоімунний метод має виражену тенденцію до гіпердіагностики. По-третє, існують дослідження, що вказують на високе значення співвідношення ЛГ/ФСГ у частини здорових жінок у ранню фолікулінову фазу циклу. Крім того, немає чіткої уяви, яке співвідношення ЛГ/ФСГ є пороговим, щоб стати критерієм для встановлення діагнозу СПКЯ. По-четверте, у цих хворих ІМТ має зворотну залежність з амплітудою секреції ЛГ і його базальним рівнем, що значно обмежує діагностичне значення співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок із підвищеним ІМТ. І останнє, овуляція, яка спорадично виникає у жінок із СПКЯ, може нормалізувати співвідношення ЛГ/ФСГ протягом 2–3 тижнів.

Патогенез розвитку СПКЯ у жінок з ожирінням і без нього має деякі відмінності, хоча в обох випадках процес індукується порушенням цирхоральної секреції ГнРГ гіпоталамуса в пубертатному віці. Причиною цього може бути генетична обумовленість, але не можна виключити і роль інфекційно-токсичних факторів. Так, у пубертатному віці відбувається фізіологічне збільшення гормону росту (ГР), що веде до збільшення виділення ЛГ. Поряд із фізіологічним збільшенням ГР виникає відносна ГІ, які разом стимулюють процеси росту [6]. Ці зміни мають тимчасовий характер до встановлення цирхорального ритму секреції ГнРГ. Але при несприятливих факторах такий стан може персистувати і брати участь у формуванні СПКЯ в поєднанні з генетично обумовленою мутацією рецепторів до інсуліну. Це веде до ІР, а в подальшому — до ГІ. Велика кількість циркулюючого в крові інсуліну з'єднується з рецепторами інсуліноподібного фактора росту — 1 (ІПФР-1), що містяться в яєчнику. Інсулін / ІПФР-1 викликають підвищення кількості рецепторів до ЛГ, унаслідок чого збільшується рівень ЛГ. Це веде до підвищення активності цитохрому Р450 С17-гідроксилази в яєчниках і наднирниках. Напевно, цим пояснюється часте поєднання яєчкової і надниркової форм гіперандрогенії в пацієнток із СПКЯ [2, 3, 6]. У тека-клітинах фолікулів холестерол перетворюється у прегнанолон, а прегнанолон — у прогестерон. Останній під впливом високої активності Р450 С17α-гідроксилази перетворюється в андростендіон, унаслідок

Таблиця 2

**Основні показники гормонального фону та вуглеводного фону в жінок досліджуваних груп**

Дані лабораторних обстежень	I група	II група
Середнє значення співвідношення ФСГ/ЛГ	3±1,2	3,4±1
Середнє значення пролактину, нг/мл	22,8±1,2	21,5±1
Середнє значення вільного Тс, пг/мл	7±2,3	8±1,5
Середнє значення ТЕЗГ, нмоль/л	12,6±2	12,9±2,2
Глікемія натще, ммоль/л	6,9±1	7±1
Середнє значення ДГЕА-С, мкг/дл	420±2,2	425±2,7

чого утворюється велика кількість тестостерону. Процеси ароматизації (перетворення андрогенів в естрогени) порушені, тобто зменшується перетворення андрогенів в естрогени. Причиною цього є генетично обумовлений дефіцит ензимної системи P450 ароматази. Процеси ароматизації інгібуються епідермальним фактором росту (ЕФР) і трансформуючим фактором росту (ТФР- $\alpha$ ), що також приводить до збільшення утворення Тс і андростендіону [1, 4]. За деякими даними, причиною дефіциту P450 ароматази є відносно зниження ФСГ (у нормі ФСГ стимулює ароматазну активність). Низький рівень естрадіолу разом із ГІ призводить до зниження синтезу ТЕЗГ у печінці та жировій клітковині, а це, своєю чергою, спричиняє збільшення рівня вільного Тс. Тестостерон в адипоцитах у нормі метаболізується в естрадіол, а менш активний андроген андростендіон — в естрон. При СПКЯ Тс перетворюється в менш активний естроген — естрон. Тобто відбувається позагонадний синтез естрогенів і виникає відносна гіперестрогенія, що призводить до гіперплазії ендометрію. Частина менш активного естрогену перетворюється в естрадіол, але його активність не досягає рівня, характерного для середини фолікулінової фази [1, 2]. За даними деяких авторів [3, 4], решта естрогену вільно циркулює в крові і викликає за механізмом негативного зворотного зв'язку зниження ФСГ, який зменшує активність P450 ароматази у клітинах гранульози.

За результатами дослідження, у 18 (73,3%) жінок І групи виявлено підвищення індексу НОМА (>3). В інших 7 (22%) жінок індекс НОМА відповідав нормі. Про наявність або відсутність ІР у пацієнок ІІ групи не можна стверджувати, оскільки в них не визначався індекс НОМА. Після проведеного лікування у всіх жінок Іа підгрупи відновилася менструальна функція та овуляція без додаткових гормональних препаратів. А в 11 (61,1%) жінок настала вагітність. У всіх пацієнок Іб підгрупи менструальна функція та овуляторні цикли відновилися, але вагітність настала тільки у 3 (42,8%) жінок після стимуляції овуляції кломіфеном. А після клиновидної

резекції яєчників завагітніла одна жінка. У ІІ групі після призначеного стандартного лікування менструальна функція відновилася у 13 (52%) жінок, овуляторні цикли відновилися у 10 (40%) пацієнок, а вагітність наступила тільки у 2 (8%) на фоні стимуляції овуляції кломіфеном. Після клиновидної резекції, проведеної 4 (16%) жінкам, не наступило жодної вагітності.

Негормональна фармакотерапія у вигляді використання інсуліносенситайзерів: метформін у хворих із СПКЯ коригує метаболічні та гормональні порушення, що проявляються рівноважною нормалізацією функції репродуктивної системи. Консервативна терапія хворих із СПКЯ спрямовується на корекцію як гормональних, так і метаболічних порушень [4, 7]. У хворих із СПКЯ і ожирінням лікування розпочинається зі зниження маси тіла. На тлі терапії, крім антропометричних параметрів, проводиться оцінка характеру менструального циклу. В якості фармакотерапії ГІ і ІР призначаються бігуаніди — метформін у добовій дозі 1500 мг [2]. Сенситайзер інсуліну метформін рекомендується усім жінкам із дисфункцією Р-клітин при переважанні зниження чутливості до інсуліну та жінкам із клінічним фенотипом СПКЯ з надмірною масою тіла. Для лікування хворих із СПКЯ і нормальною масою тіла мікродозовані комбіновані оральні контрацептиви призначаються лише хворим без ГІ, які не планують вагітність [5, 7]. Слід зазначити, що традиційна терапія СПКЯ шляхом застосування комбінованих оральних контрацептивів, що мають антиандрогенну активність, часто не лише не призводить до відновлення фертильності, але й підвищує ризик виникнення метаболічних порушень, які відіграють важливу роль у розвитку яєчникової гіперандрогенії.

## Висновки

Індекс НОМА слід визначати у всіх жінок із СПКЯ, оскільки його рівень має вирішальне значення в подальшій тактиці лікування даного захворювання. Неправильний підхід до лікування призводить до зниження ймовірності отримання позитивних результатів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. — Москва, 2002. — С. 360—395.
2. Пищулин А.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром / А.А. Пищулин, Е.А. Капрова // Эндокринологический научный центр РАМН. — Москва, 2009.
3. Синдром поликистозных яичников / В.И. Грищенко, И.В. Загребельная, С.С. Абузайд [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 1. — С. 5—12.
4. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2005.
5. Сольский С.Я. Питання патогенезу, діагностики та лікування гіперандрогенії / С.Я. Сольський // Жіночий лікар. — 2006. — № 3. — С. 8.
6. Татарова Н.А. Новейший справочник по гинекологии / Н.А. Татарова. — Москва-Санкт-Петербург, 2006. — С. 95—99.
7. Товстановська В.О. Гіперінсулінізм в акушерстві та гінекології і його терапія / В.О. Товстановська, І.В. Ус // Нова медицина. — 2006. — №2. — С. 21—23.

### Особенности прегравидарной подготовки у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности в анамнезе

О.В. Онисько<sup>1,2</sup>, О.А. Корчинская<sup>1</sup>, Г.А. Слабкий<sup>1</sup>, У.В. Волошина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

<sup>2</sup>Ужгородский городской родильный дом, г. Ужгород, Украина

**Цель** — изучить эффективность лечения бесплодия на фоне поликистозных яичников у женщин с инсулинорезистентностью.

**Пациенты и методы.** Проведен анализ эффективности лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников, из них I группу составили 25 пациенток, у которых диагноз поставлен с помощью традиционных критериев и определен индекс НОМА в качестве показателя инсулинорезистентности, а II группу составили 25 женщин с синдромом поликистозных яичников с аналогичными методами обследования, но без определения индекса НОМА.

**Результаты.** Установлено, что у всех женщин, у которых индекс НОМА равнялся >3 и которые лечились препаратом метформин, полностью возобновились менструальная функция и овуляция, даже без назначения дополнительных гормональных препаратов, кроме того, больше чем у полови-

## ПРЕГРВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

ны женщин наступила беременность. Неплохой результат лечения имели пациентки, у которых индекс НОМА был в норме и которые лечились по обычной схеме, потому что у них не было инсулинорезистентности. У женщин, у которых индекс НОМА не определялся, эффективность лечения была намного ниже, поскольку не было доказанного наличия или отсутствия инсулинорезистентности.

**Выводы.** Индекс НОМА следует определять у всех женщин с синдромом поликистозных яичников, поскольку его уровень имеет решающее значение в дальнейшей тактике лечения данного заболевания. Неправильный подход к лечению приводит к снижению вероятности получения позитивных результатов.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, синдром поликистозных яичников, бесплодие.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):47-50;doi10.15574/PP.2015.63.47

### Features of pregravid training in women with polycystic ovary syndrome due to the insulin resistance in history

O.V. Onis'ko<sup>1,2</sup>, O.A. Korchinskaya<sup>1</sup>, G.A. Slabkiy<sup>1</sup>, U.V. Voloshina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

<sup>2</sup> Uzhgorod Perinatal Center, Uzhgorod, Ukraine

**Objective:** to study the effectiveness of infertility treatment due to the polycystic ovaries in women with insulin resistance.

**Patients and methods.** The analysis of the effectiveness of the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome is conducted. The group I consisted of 25 patients in whose diagnosis was done by conventional criteria and determined of the NOMA index as an indicator of insulin resistance. The group II consisted of 25 women with polycystic ovary syndrome with similar methods of examination, but without determination of the NOMA index.

**Results.** It was found that in all patients whose NOMA index was equal to > 3 and who were treated with metformin were fully resumed ovulation and menstrual function, even without the appointment of additional hormones. In addition, more than half of the women became pregnant. A good treatment outcome had patients whose NOMA index was normal and who were treated in the usual way, because they did not have insulin resistance. Women whose NOMA index was not determined, the effectiveness of the treatment were much lower because the presence or absence of insulin resistance was not proved.

**Conclusions.** NOMA index should be determined in all women with polycystic ovary syndrome, as its level has crucial importance for further tactics of treatment of this disease. Wrong treatment leads to reducing of the likelihood of positive results.

**Key words:** insulin resistance, hyperinsulinemia, polycystic ovary syndrome, infertility.

## Сведения об авторах:

**Ониско Олеся Васильевна** — ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»; Ужгородский городской родильный дом. Адрес: г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20б.

**Корчинская Оксана Александровна** — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». Адрес: г. Ужгород, пл. Народная, 3.

**Слабкий Геннадий Алексеевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. общественного здоровья ф-та последипломного образования и доуниверситетской подготовки ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». Адрес: г. Ужгород, пл. Народная, 3.

**Волошина Ульяна Владимировна** — врач-неонатолог высшей категории Ужгородского городского родильного дома. Адрес: г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20б.

Статья поступила в редакцию 24.07.2015 г.

## НОВОСТИ

### ВНИМАНИЕ! ЭКСТРЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОМОЩЬ

Встречайте новую газету для киевлян «Столица. Здоровье и спорт», издатель — Группа компаний «МедЭксперт».

Содержание газеты: новости жизни столицы, здравоохранения и фармакотерапии, актуальные темы здоровья, активного образа жизни, диетика, фитнес и спорт, оздоровительные практики.

В редколлегии нашего издания — лучшие специалисты в сфере здравоохранения и спорта.

Газета выходит еженедельно, день выхода — вторник.

Тираж издания 300 000 экз.

Бесплатная раздача на станциях метро, дополнительно распространяется в больницах и аптеках сети КП «Фармация».

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 615.371

О.В. Ониськова

**Вакцинація: міфи та факти (огляд літератури)**

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):51-54;doi10.15574/PP.2015.63.51

В Україні антивакцинологія є надзвичайно актуальною проблемою, тому *метою* даного наукового пошуку було встановити основні причини відмов від щеплень та надати факти, які їх заперечують.

**Пацієнти та методи.** Проведено анкетування 225 батьків дітей 2010 та 2011 року народження, трьох дільниць м. Вінниці, під час якого виявлено основні причини відмов від вакцинації.

**Результати** дослідження обґрунтовано з огляду на відомі наукові факти. Усі наведені нами причини відмов від щеплень тією чи іншою вакциною є науково необґрунтованими і безпідставними.

**Висновки.** Детальний аналіз причин відмов від вакцинації та доказ необхідності та доцільності проведення щеплень дасть змогу охопити масовою вакцинацією більшу кількість населення та захистити значну кількість людей від тяжких інфекційних хвороб.

**Ключові слова:** вакцинація, діти, причини відмов.

**Вступ**

Людство за рахунок нових здобутків технологічної революції призупинило поширеність інфекційних хвороб, які є природними обмежувачами зростання популяцій. На початку ХХ ст. населення світу становило 1–1,5 млрд людей, а наприкінці ХХ ст. — вже понад 6 млрд.

Американські вчені Центру з контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention) провели аналіз ефективності вакцинації від 13 інфекційних захворювань. Вони порівнювали показники захворюваності та смертності до прийняття національних рекомендацій про вакцинацію від того чи іншого захворювання з показниками 2006 р. Під час дослідження встановлено, що після введення вакцинації більш ніж на 99% зменшився рівень захворюваності на такі інфекційні захворювання, як дифтерія (100%), кір (99,9%), поліомієліт (99,9%), вроджена краснуха (99,3%), захворювань, викликаних Ніб-інфекцією (99,8%). Більш ніж на 90% знизився рівень захворюваності на кашлюк (92,2%), правець (92,9%) та епідеміологічний паротит (95,9%). Рівень захворюваності на гепатити А і В та вітряну віспу зменшився більш ніж на 80%, на пневмококові інфекційні захворювання — на 34%. Після введення обов'язкової вакцинації не зафіксовано випадків смерті від дифтерії, кору, епідеміологічного паротиту, поліомієліту та краснухи (випадки смерті від вродженої краснухи в США не відслідковуються), на 99,2% зменшився рівень смертності від правця, на 99,3% — від кашлюку. Рівень смертності від гепатитів А і В та вітряної віспи після введення обов'язкової вакцинації знизився на 86,9%, 80,2% і 81,9% відповідно, а від пневмококових інфекцій — на 25,4% [22].

За результатами дослідження, проведеного групою експертів ВООЗ, рівень смертності від кору у світі знизився на 74% з 535 300 (347 200–976 400) у 2000 р. до 139 300 (71 200–447 800) у 2010 р., переважно в усіх регіонах, підконтрольних ВООЗ, за винятком Південно-Східної Азії. У 2010 р. рівень смертності від кору в Індії становив 47%, а в Африканському регіоні — 36%. Таким чином, майже була досягнута мета, поставлена ВООЗ у 2008 р., — на 90% зменшити смертність від кору до 2010 р. [2].

Завдяки проведенню вакцинації рівні захворюваності та смертності від перерахованих захворювань зменшились до історичного мінімуму. Саме тому вакцини можна вважати одними з найбільш важливих винаходів біомедичної науки і охорони здоров'я. Живі вакцини проти вірусних захворювань є одними з найбільш економічно ефективних заходів у медицині на даний час. Після введення обов'язкової вакцинації людство досягло викорінення однієї смертельної хвороби — натуральної віспи, а в

найближчому майбутньому сподівається позбавитися іншої — поліомієліту [8].

Незважаючи на очевидну користь від застосування вакцин, з'явився громадський рух — «антивакцинологія», який заперечує ефективність, безпечність і правдивість масової вакцинації. Введення вакцинації в ХІХ ст. спровокувало виникнення даного руху, який спочатку базувався на релігійних мотивах. Сьогодні антивакцинологія стало більш поширеним, і до релігійних заперечень додалися інші. В Україні антивакцинологія є надзвичайно актуальною проблемою.

**Мета** роботи — встановити основні причини відмов від щеплень батьків і надати доведені факти, які їх спростовують.

**Матеріали та методи дослідження**

Проведено анкетування 225 батьків дітей 2010 та 2011 року народження, трьох дільниць м. Вінниці, під час якого виявлено основні причини відмов від вакцинації. Результати дослідження обґрунтовано з огляду на відомі наукові факти.

**Результати дослідження та їх обговорення**

**За даними анкетування встановлено такі причини відмов від масової вакцинації:**

1. *Низька якість вакцин, внаслідок чого часто виникають побічні ефекти.*

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, кожна держава повинна мати національний орган контролю за якістю медичних імунобіологічних препаратів. У США за якість вакцин відповідає Центр з оцінки і вивчення біологічних препаратів (СВЕР), що відноситься до FDA, в Англії — Національний інститут біологічних стандартів і контролю (NIBSC), у Німеччині — інститут Пауля Ерліха, в Україні — Державна служба України з лікарських засобів.

2. *Введення декількох вакцин одночасно перевантажує імунну систему дитини, що викликає ослаблення імунітету і, як наслідок, — часті захворювання.*

Здатність імунної системи людини одночасно утворювати антитіла на велику кількість антигенів дає можливість вводити одночасно кілька вакцин, які показані дитині за віком. Численними дослідженнями доведено, що введення декількох вакцин не супроводжується пригніченням клітинного та гуморального імунітету до будь-якого з антигенів. Це цілком зрозуміло з точки зору клональної теорії імунітету. До теперішнього часу доведена не лише імунологічна ефективність і низька реактогенність поєднаної імунізації, але й накопичений значний матеріал, що свідчить про її нешкідливість і високу епідеміологічну ефективність.

Для датських вчених така причина відмов стала підставою для проведення великомасштабного популяційного дослідження з метою виявлення взаємозв'язку між вакцинацією та інфекційною захворюваністю в дітей. Результати дослідження спростовують припущення про те, що множинні антигенні вакцини або ж поєднаний антигенний вплив вакцин підвищує ризик виникнення інфекційних захворювань у дітей. Таким чином, багатофакторна антигенна стимуляція не викликає дисфункції імунної системи дитини. Крім того, автори схиляються до висновку, що сучасні способи вакцинації у більшості випадків сприятливо впливають на імунітет. Виявлені закономірності між вакцинацією і зниженням ризику розвитку інфекційних захворювань підтверджують позитивний вплив антигенного навантаження на зростаючий організм дитини і його імунну систему [4].

Ці ж результати підтверджують і дослідження, проведені пізніше на старших дітях, яких за віком вакцинували комплексними живими вакцинами [12].

### 3. Нефективність вакцинації внаслідок незрілості імунної системи дитини.

Утворення імуноглобулінів відбувається ще у внутрішньоутробному періоді розвитку плода. Ig класу М синтезуються з третього місяця внутрішньоутробного розвитку, класу G — із п'ятого, класу А — із сьомого місяця. Але синтез їх дуже обмежений, в основному посилюється при антигенній стимуляції, наприклад, при внутрішньоутробному інфікуванні. У новонароджених переважають IgM і IgG материнського походження, але вони починають руйнуватися після народження, їм на зміну приходять власні антитіла. Рівень IgG у дитини віком 1 місяць у кілька разів нижчий, ніж при народженні (відповідно 4–5 г/л та 10–14 г/л), на цьому ж значенні залишається до 6 місяців і приблизно вдвічі збільшується до року. Показники IgG досягають таких, як у дорослої людини, в 6–7 років.

Таким чином, антитіла в дітей утворюються, але в меншій кількості, ніж у дорослих. Тому деякі вакцини дітям грудного віку вводять у більшій кількості, ніж після року (наприклад, проти гемофільної палички). Так, при вакцинації дорослих проти дифтерії та правця достатньо меншої кількості анатоксинів (АДС-М). Саме тому у випадку захворювання на будь-яку дитячу інфекцію в дуже ранньому віці довічний імунітет не формується.

#### Причини відмови від вакцини проти гепатиту В:

1. Проведення щеплення від гепатиту В не потрібне, якщо в анамнезі матері немає цієї хвороби.

У перший день життя дітям проводять щеплення від гепатиту В, у даний момент немає впевненості, що мати не є носієм вірусу (може інфікуватися, наприклад, за тижень до пологів, у стоматолога, гінеколога). А вірогідність інфікування від матері дуже висока. Таким чином, вакцинація, особливо та, яка проведена в перший день, захищає новонароджених, які народилися від матерів-носіїв вірусу гепатиту В.

2. Після введення вакцини від гепатиту В у дітей з'являється жовтяниця.

Розглянувши причини й механізми появи жовтяниці в новонароджених і дії вакцини проти гепатиту В можна спростувати цю думку. Так, вакцина — це антиген вірусу гепатиту В людини (не сам вірус, а лише білок, який стимулює імунну відповідь). При потрапленні в організм імунна система починає виробляти антитіла для його знешкодження і готова до можливого зіткнення зі справжнім вірусом гепатиту В. Жовтяниця з'являється у новонароджених унаслідок фізіологічного руйнування

еритроцитів. При цьому в кров надходить надмірна кількість білірубину, а оскільки печінка новонародженого ще не в змозі повністю його знешкодити, він надає шкірі жовтуватого забарвлення.

Отже, вакцина проти гепатиту В жодним чином не може бути причиною жовтяниці через те, що вона впливає на імунну систему, тоді як жовтяниця пов'язана зі змінами системи крові.

### 3. Вакцина проти гепатиту В не забезпечує стійкого імунітету.

В Італії з 1991 р. проводиться загальна вакцинація від гепатиту В усіх дітей до 1 року та підлітків 12 років. Стійкість придбаного в результаті цього імунітету стала предметом багатоцентрового дослідження італійських авторів, які дійшли висновку, що довгостроковий захист від гепатиту В досягається завдяки сильній імунологічній пам'яті після первинної вакцинації в дитинстві або в підлітковому віці. Дане дослідження спростовує думку про те, що вакцина проти гепатиту В не дає стійкого імунітету [13].

Через 20 років із моменту початку вакцинації проти гепатиту В позитивні зміни відбулися в кількох аспектах цього захворювання: змінилося співвідношення гострих та хронічних форм і рівень смертності від ускладнень даного захворювання. Так, рівень захворюваності на гепатоцелюлярну карциному зменшився приблизно на 25%. У Тайвані рівень поширеності хронічної інфекції в дітей скоротився більш ніж на 90% [10].

Встановлено, що вакцинація в дитячому віці забезпечує захист від гепатиту В до 20 років. Доведено, що вакцина проти гепатиту В є однією з найбезпечніших вакцин, доступних у світі [25].

Збереження імунітету від гепатиту В, внаслідок високої ефективності вакцинації, доведено багатьма дослідженнями у всьому світі. Аналіз чисельних наукових джерел свідчить, що ефективність вакцинації зумовлена індукцією захисних титрів антитіл у щеплених дітей у більш ніж 96% випадків і збереженням імунітету навіть через 20 років після первинної імунізації [14].

#### Причини відмови від вакцини проти туберкульозу:

1. Вакцинація від туберкульозу є не обов'язковою, якщо близькі родичі не хворіють на цю хворобу.

У 1995 р., за критеріями ВООЗ, в Україні оголошено епідемію туберкульозу. На сьогодні ситуація змінилась, але наша країна належить до держав із високим рівнем захворюваності на туберкульоз. Реальний показник захворюваності на туберкульоз, на жаль, не відомий, оскільки певна кількість хворих на туберкульоз не виявляється. За даними офіційної статистики, сьогодні спостерігається тенденція до зменшення рівня захворюваності порівняно з 2013 р. (у 2013 р. цей показник був 67,9 на 100 тис. населення, у 2014 р. — 59,5 на 100 тис. населення).

Україна в рейтингу ВООЗ посідає друге місце в Європі після Росії із пріоритетності боротьби з туберкульозом. Наразі туберкульоз не ліквідований у жодній країні світу. Майже третина населення світу інфікована туберкульозною паличкою. Усього по світу у 2013 р. зафіксовано 9 млн осіб, інфікованих туберкульозною паличкою, також зареєстровано 1,5 млн летальних випадків захворювання. Щодо стосується туберкульозу з множинною лікарською стійкістю, то ВООЗ зафіксувала близько 480 тис. таких випадків. Більшість хворих проживають в Індії, Китаї та Російській Федерації.

Епідемічна ситуація з туберкульозу також характеризується показником смертності. За даними Державної служби статистики України, у 2013 р. він становив 14,2 на 100 тис. населення. За рівнем смертності Україна у 2014 р. посіла друге місце у світі [1].

2. *Імунітет від туберкульозу не стійкий, вакцинація не захищає від туберкульозу, хворіють діти, яким попередньо була введена вакцина.*

Складно оцінити вплив вакцинації БЦЖ на інфікування *M.tuberculosis* за допомогою традиційної туберкулінової проби, оскільки поствакцинальна імунізація дає картину, схожу з первинним туберкульозним інфікуванням. Дослідники з Туреччини і Великої Британії, користуючись новою методикою діагностики туберкульозної інфекції, провели проспективне дослідження ефективності вакцинації БЦЖ серед дітей, які контактували вдома з хворими на відкриту форму туберкульозу. Автори дійшли висновку, що вакцинація БЦЖ захищає не тільки від активних форм туберкульозу, але й від латентної інфекції *M.tuberculosis* [7].

Вакцина БЦЖ стала предметом численних досліджень її ефективності та епідеміологічних досліджень, проведених протягом декількох десятиліть. Ці випробування показали, що БЦЖ у 60–80% випадків захищає від тяжких форм туберкульозу в дітей, зокрема, менінгіту, а ефективність вакцини проти легеневих форм захворювання варіюється географічно. Враховуючи те, що БЦЖ захищає від міліарного туберкульозу і туберкульозного менінгіту, в країнах, що розвиваються, вакцинація від туберкульозу рекомендується при народженні [21]. Брак доказів про те, що вакцина ефективна проти мікобактерії туберкульозу, пов'язаний з недосконалістю туберкулінової проби шкіри. Нещодавно розроблений аналіз *interferon & release assays* (IGRA) дав змогу диференціювати туберкульозну інфекцію від поствакцинальної реакції та встановити, чи захищає БЦЖ проти туберкульозної інфекції. Доведено, що БЦЖ захищає від туберкульозу, а також від латентної та активної форми туберкульозу [6].

Дитячий туберкульоз є показником відсутності контролю над туберкульозом у суспільстві. Смертність і захворюваність на туберкульоз є високою серед дітей, крім того, часто зустрічаються ВІЛ-поєднані форми та мультирезистентний туберкульоз. Інфікування мікобактерією туберкульозу все частіше зустрічається в дітей молодшого віку [9].

Існує багато доказів того, що імунітет після БЦЖ вакцинації з часом згасає, але може тривати і до 10 років. Є поодинокі дослідження про тривалість імунітету до 15 років, і невелика кількість випробувань показують, що БЦЖ-вакцинація може захистити довше [24].

Незважаючи на певні недоліки, сьогодні і протягом багатьох років вакцина БЦЖ є і буде важливим інструментом у боротьбі з туберкульозом, особливо в країнах, де це захворювання має помірний та високий рівні захворюваності [3].

**Причини відмови від вакцини АКДП та щеплення від поліомієліту:**

1. *Після вакцинації АКДП часто виникають поствакцинальні реакції та ускладнення.*

Виникнення поствакцинальних реакцій пов'язане з кашлюковим компонентом вакцини. Дані клінічних випробувань ацелюлярної вакцини А(а)КДП показують, що ця вакцина індукує високий і тривалий імунітет. За своєю ефективністю ацелюлярна вакцина не поступається клітинній вакцині АКДП і краще переноситься [15, 23].

Таким чином, вакцина А(а)КДП є достатньо імуногенною з низьким рівнем реактогенності, тому її можна застосовувати для проведення вакцинації та ревакцинації дітей у всіх вікових групах [16].

2. *Після щеплення від поліомієліту виникає вакциноасоційований поліомієліт.*

У 1988 р. на 41-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я прийнята резолюція про ліквідацію поліомієліту у світі. Від моменту створення прийняття резолюції кількість випадків захворювання зменшилася більш ніж на 99%. У 2014 р. лише 3 країни у світі — Нігерія, Пакистан і Афганістан — залишалися ендемічними щодо поліомієліту. З 3 штамів дикого поліовірусу (тип 1, тип 2 і тип 3) дикий поліовірус типу 2 був ліквідований у 1999 р., а частка хворих від дикого поліовірусу типу 3 скоротилася до найнижчого в історії рівня — з листопада 2012 р. у Нігерії не зареєстровано жодного нового випадку захворювання.

Такі результати досягнуті завдяки широкому використанню оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ), у більшості випадків тривалентною ОПВ, яка містить ослаблені живі віруси поліомієліту типів 1, 2, і 3. Після щеплення ОПВ поліовірус може пройти генетичні зміни під час кишкової реплікації і привести до виникнення вакциноасоційованого поліомієліту. Серед 686 випадків паралітичного поліомієліту, виявлених із 2006 р., більш ніж 97% спричинені вірусом поліомієліту типу 2. Для усунення ризиків, пов'язаних з ОПВ у перспективі до 2016 р. ВООЗ розробила Стратегічний план ступінчатого переходу з тривалентної вакцини ОПВ (тОПВ) на двовалентну ОПВ (bOPV), де вилучать найбільш небезпечний серотип 2 поліовірусу. Для забезпечення населення імунітетом від вірусу поліомієліту типу 2 до переходу від тОПВ до bOPV усі країни, що використовують ОПВ, повинні ввести тривалентну інактивовану поліомієлітну вакцину (ІПВ) в програми планової імунізації. Використання ІПВ захищатиме вакцинованих дітей від паралічів за рахунок повторного введення вірусів 2 типу. Станом на 24.06.2015 р. 90 (46%) із 194 держав-членів ВООЗ використовують ІПВ, у 102 (53%) країнах встановлені терміни введення в календар щеплень ІПВ, у 2 (1%) країнах затверджено введення ІПВ у 2015 р., але не встановлений термін для цього [11].

**Причини відмови від вакцинації проти краснухи:**

*Вакцина кір-краснуха-паротит містить ртутьвмісний консервант та викликає аутизм*

Mrozek-Budzyn D. зі співавторами у своєму дослідженні вивчали зв'язок між вакцинацією проти корупаротиту-краснухи (MMR вакцини) та розвитком аутизму в дітей, а також ризик виникнення аутизму від використання вакцини MMR і вакцини лише проти кору. Дослідження вказало на відсутність зв'язку між виникнення аутизму та вакцинацією MMR або вакцинацією тільки проти кору [19].

В інших дослідженнях доведено відсутність негативного впливу MMR вакцини на дитячий пізнавальний розвиток. Крім того, в даних дослідженнях також порівнювався вплив три- та однокомпонентних вакцин на когнітивний розвиток дітей і встановлено, що відмінності між даними вакцинами відсутні [17, 18].

Низка досліджень впливу ртуті з вакцин, що містять тіомерсал, спростували думку про високий ризик виникнення аутизму після вакцинації ртутьвмісними вакцинами [5, 20].

## Висновки

Усі наведені нами причини відмов від щеплень тією чи іншою вакциною є науково необґрунтованими і безпідставними.

Детальний аналіз причин відмов від вакцинації та доказ необхідності та доцільності проведення щеплень дасть змогу охопити масовою вакцинацією більшу кількість населення та захистити значну кількість людей від тяжких інфекційних хвороб.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2001–2012 роки). — Київ, 2013. — С. 122.
2. Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data / E. Simons, M. Ferrari, J. Fricks [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379, № 9832. — P. 2173–2178.
3. Barreto M. L. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination / M. L. Barreto, S. M. Pereira, A. A. Ferreira // *J Pediatr (Rio J)*. — 2006. — Vol. 83, Suppl. 3. — P. 45–54.
4. Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization / A. Hviid, J. Wohlfahrt, M. Stellfeld, M. Melbye // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294, № 6. — P. 699–705.
5. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years / W. W. Thompson, C. Price, B. Goodson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, № 13. — P. 1281–1292.
6. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis / A. Roy, M. Eisenhut, R. J. Harris [et al.] // *BMJ*. — 2014. — Vol. 349. — P. 1–11.
7. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study / A. Soysal, K. A. Millington, M. Bakir [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9494. — P. 1443–1451.
8. Global immunization: status, progress, challenges and future / P. Duclos, J. M. Okwo-Bele, M. Gacic-Dobo, T. Cherian // *BMC Int Health Hum Rights*. — 2009. — № 9 (Suppl. 1): S2. — P. 1–11.
9. Hamzaoui A. Childhood tuberculosis / A. Hamzaoui // *Rev. Pneumol. Clin.* — 2015. — Vol. 71, № 2–3. — P. 168–180.
10. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination / C. W. Shepard, E. P. Simard, L. Finelli // *Epidemiol. Rev.* — 2006. — Vol. 28, № 1. — P. 112–125.
11. Introduction of Inactivated Poliovirus Vaccine and Switch from Trivalent to Bivalent Oral Poliovirus Vaccine — Worldwide, 2013–2016 / Immunization Systems Management Group of the Global Polio Eradication Initiative // *MMWR Morb. Mortal. Wykly Rep.* — 2015. — Vol. 64, № 25. — P. 699–702.
12. Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections / S. Sorup, C. S. Benn, A. Poulsen [et al.] // *JAMA*. — 2014. — Vol. 311, № 8. — P. 826–835.
13. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study / A. R. Zanetti, A. Mariano, L. Romano [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9494. — P. 1379–1384.
14. Madalinski K. Current views on the persistence of immunity following hepatitis B vaccination / K. Madalinski, A. Kolakowska, P. Godzik // *Przegl. Epidemiol.* — 2015. — Vol. 69, № 1. — P. 147–150.
15. Matheson A. J. Diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine adsorbed (Triacelluvax; DTaP3-CB): a review of its use in the prevention of Bordetella pertussis infection / A. J. Matheson, K. L. Goa // *Paediatr. Drugs*. — 2000. — Vol. 2, № 2. — P. 139–159.
16. McCormack PL. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine, adsorbed (Boostrix®): a review of its properties and use as a single-dose booster immunization / PL. McCormack // *Drugs*. — 2012. — Vol. 72, № 13. — P. 1765–1791.
17. Measles, mumps and rubella (MMR) vaccination has no effect on cognitive development in children — the results of the Polish prospective cohort study / D. Mrozek-Budzyn, A. Kieltyka, R. Majewska, M. Augustyniak // *Vaccine*. — 2013. — Vol. 31, № 22. — P. 2551–2557.
18. Mrozek-Budzyn D. Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland / D. Mrozek-Budzyn, R. Majewska, A. Kieltyka // *Eur. J. Pediatr.* — 2015. — Vol. 174, № 3. — P. 383–391.
19. Mrozek-Budzyn D. Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study / D. Mrozek-Budzyn, A. Kieltyka, R. Majewska // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2010. — Vol. 29, № 5. — P. 397–400.
20. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism / C. S. Price, W. W. Thompson, B. Goodson [et al.] // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126, № 4. — P. 656–664.
21. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials / P. Mangtani, I. Abubakar, C. Ariti [et al.] // — 2014. — Vol. 58, № 4. — P. 470–480.
22. Roush S. W. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States / S. W. Roush, T. V. Murphy; Vaccine-Preventable Disease Table Working Group // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298, № 18. — P. 2155–2163.
23. Scott L. J. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine, adsorbed (boostrix®): a guide to its use as a single-dose booster immunization against pertussis / L. J. Scott, P. L. McCormack // *BioDrugs*. — 2013. — Vol. 72, № 1. — P. 75–81.
24. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis / вAbubakar, L. Pimpin, C. Ariti [et al.] // — 2013. — Vol. 17, № 37. — P. 1–372.
25. Vildozola H. Vaccination against Hepatitis B: 20 years later / H Vildozola // *Rev. Gastroenterol. Peru*. — 2007. — Vol. 27, № 1. — P. 57–66.

**Вакцинация: мифы и факты (обзор литературы)**

**О.В. Оніськова**

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, г. Вінниця, Україна

В Україні антивакцинознавство являється надзвичайно актуальною проблемою, тому **целью** даного наукового пошуку було встановити основні причини відмов від прививок і надати факти, опровергающие их.

**Пациенти і методи.** Проведено анкетування 225 родителів дітей 2010 і 2011 гг. народження, трьох учасків г. Вінниці, в ході якого виявлені основні причини відмов від вакцинації.

**Результати** дослідження обґрунтували, опираючись на відомі наукові факти. Всі наведені нами причини відмов від прививок тієї чи іншої вакцини являються науково необґрунтованими і безпідставними.

**Висновки.** Детальний аналіз причин відмов від вакцинації і доказательство необхідності і цілесобразності проведення прививок дозволить охопити масовою вакцинацією більше кількість населення і захистити значительное кількість людей від тяжелих інфекційних захворювань.

**Ключеві слова:** вакцинація, діти, причини відмов.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):51-54;doi10.15574/PP.2015.63.51

**Vaccination: myths and facts (review of literature)**

**O.V. Oniskova**

Vinnitsia National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine

Antyvaksynatorstvo in Ukraine is extremely urgent problem, because the **purpose** of scientific research to establish the main causes of failures of vaccination and provide facts which they deny.

**Patients and methods.** A survey of 225 parents of children 2010 and 2011 was born three stations Vinnitsia, during which identified the main causes of failures of vaccination.

Research **results** have proved relying on known scientific facts. All of the reasons for our failures of varying immunization vaccine is scientifically unfounded and baseless.

**Conclusions.** Detailed analysis of the causes of failures of vaccination and proof of the necessity and appropriateness of vaccinations will cover more mass vaccination of the population and protect a large number of people from serious infectious diseases.

**Key words:** vaccination, children, the causes of failures.

**Сведения об авторах:**

**Оніськова Оксана Валерьевна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винниця, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 24.07.2015 г.



УДК 616.12-06:616.248]-07-053.2

С.М. Недельська, О.М. Даценко, Т.Г. Бессікало

## Функціональний стан серця у дітей з бронхіальною астмою

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):55-58;doi10.15574/PP.2015.63.55

**Мета** — вивчити показники роботи серця в дітей з бронхіальною астмою.**Пацієнти та методи.** Обстежено 32 пацієнти з бронхіальною астмою у віці 5–17 років. Методи дослідження: клініко-анамнестичні, анкетування, об'єктивне обстеження, спірографія з бронхолітичним тестом, електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця з режимом доплерографії, математичні — Statistica 6,0 for windows.**Результати.** За результатами анкетування виявлено, що 32% дітей з бронхіальною астмою мали скарги на тиснення в грудній клітці, 34% — відчуття тяжкості в грудній клітці, 15,6% — біль в області серця. При аналізі електрокардіографії в 62,5% дітей з бронхіальною астмою виявлено порушення ритму і частоти серцевих скорочень. У 53,1% дітей при всіх варіантах перебігу бронхіальної астми відмічено зниження процесів реполяризації в міокарді шлуночків. Встановлено зв'язок середньої сили між тривалістю загострення і тяжкістю перебігу бронхіальної астми з інтервалом QT (0,54 і 0,44 відповідно,  $p < 0,05$ ). За даними ультразвукового дослідження виявлено тенденцію до підвищення тиску на клапані легеневої артерії, яке корелювало з тяжкістю перебігу бронхіальної астми. У хворих на бронхіальну астму відмічено наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка, що залежало від ступеня тяжкості захворювання і наростало в міру тяжкості бронхіальної астми. При тяжкому перебігу бронхіальної астми спостерігалася тенденція до збільшення індексу Tei та формування легеневої гіпертензії.**Висновки.** У дітей з бронхіальною астмою незалежно від ступеня тяжкості мають місце порушення кардіального функціонального статусу. Усім дітям із бронхіальною астмою необхідний моніторинг за допомогою ультразвукового дослідження та електрокардіографії з метою профілактики та корекції кардіальних порушень.**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, серцево-судинна система.

### Вступ

Серед захворювань внутрішніх органів у дітей важливе місце посідають хвороби бронхолегеневої системи, зокрема бронхіальна астма (БА). Як вітчизняні, так і закордонні джерела вказують на те, що поширеність БА підвищується з кожним роком, особливо в промислово-розвинених країнах, незважаючи на удосконалення діагностики, профілактики та лікування даного захворювання [8, 19]. За даними епідеміологічних досліджень, рівень поширеності БА коливається в межах 1–18%, а серед дітей — 5–10% [10, 16, 17]. В Україні протягом останніх років, за даними офіційної статистики, цей показник становить усього 0,56–0,60%, а за 2012 р. — 5,61 на 1000 дитячого населення, що в десять разів менше за світові статистичні дані. Це свідчить про проблему гіподіагностики захворювання в нашій країні [11, 18]. Через це, як правило, БА діагностується найчастіше тоді, коли вона набуває середньо тяжкого або тяжкого перебігу, що значно впливає на прогноз захворювання [16]. За статистичними прогнозами, на тлі стійкого зростання рівня захворюваності БА до 2025 р. загальна кількість пацієнтів збільшиться ще на 100 млн осіб, і цей показник може сягнути 400 млн [5]. В Європі налічується близько 30 млн пацієнтів із БА. Із сучасних позицій БА розглядається як хвороба цивілізації; зв'язок динаміки зростання захворюваності БА та цивілізаційного розвитку суспільства не викликає сумнівів [3].

В основі патогенетичного фактора БА, особливо середньо тяжкого і тяжкого перебігу, лежить порушення функції зовнішнього дихання, гіпоксія і гіпоксемія, а також порушення вегетативної нервової системи, що приводить до функціональних змін серцево-судинної системи (ССС) [4]. Ці фактори спричиняють порушення роботи серця і формування легеневої гіпертензії. На думку багатьох вчених, нормальні показники тиску в легеневій артерії і загального легеневого опору в спокої не завжди свідчать про відсутність порушень легенево-серцевої гемодинаміки, оскільки не виключають наявність прихованої легеневої гіпертензії, обумовлені змінами легеневої циркуляції, які проявляються у фазі загострення навіть

асептичного запального процесу в бронхах. Порушення легеневої гемодинаміки дуже швидко позначається на функціональному стані серця. У міру зростання обструкції бронхів збільшується систолічний, діастолічний і середній тиск у легеневій артерії [3].

Функціональний стан ССС є одним з індикаторів загального соматичного добробуту організму, швидко реагує на будь-які патологічні стани та дії зовнішніх чинників. У силу природного залучення ССС у патогенез захворювання актуальним залишається вивчення особливостей гемодинаміки при БА, зміна якої надає велике значення у визначенні тяжкості та прогнозу захворювання [20]. Хронічний запальний процес, епізоди гіпоксемії, брнхоспазму, застосування інгаляційних бронхолітичних препаратів негативно впливають на функціонування системи кровообігу, спричиняють прогресування ішемічної хвороби серця, процесів ремоделювання як бронхів, так і міокарда, виникнення порушень ритму серця [14].

Підвищення тиску в малому колі кровообігу приводить до зміни електромеханічної активності міокарда, центральної та периферичної гемодинаміки, діастолічної функції серця. Гіпоксія впливає на метаболізм міокарда та вазоконстрикцію судин, і це може стати основою для формування хронічного легеневого серця в разі тяжкого перебігу захворювання. Так само вона індукує синтез протизапальних медіаторів, виступає потужним стимулом активації тромбоксану A2 — індуктора тромбоцитів, що в поєднанні з підвищенням показників гематокриту приводить до мікроциркуляторних порушень у міокарді, його дистрофії, розвитку коронароспазму, які часто при хронічних обструктивних захворювань легень перебігають безсимптомно [7, 9]. До теперішнього часу так і не вивчено, в якому віці і за яких обставин у дітей починають формуватися зміни в ССС при впливі на неї гіпоксії при БА [4].

Відомо, що ступінь змін у ССС зростає з навантаженням перебігу БА, але також є дані про страждання ССС і в періоді клінічної ремісії в цієї категорії хворих, що свідчать про наявність патофізіологічної активності БА [7].

За даними деяких досліджень, навіть при адекватному фізичному навантаженні в дітей з БА міокард страждає і

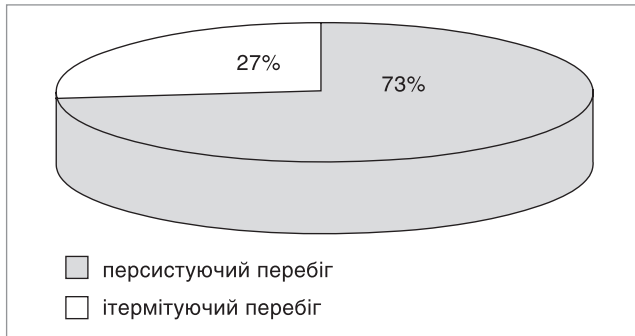


Рис. 1. Структура бронхіальної астми в дітей за перебігом

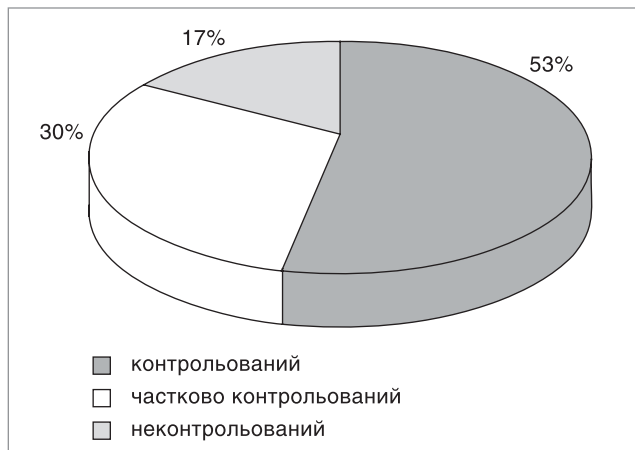


Рис. 2. Структура бронхіальної астми в дітей з контролю хвороби

виснажується порівняно з дітьми без бронхолегеневої патології, що свідчить про неекономічну роботу серця при БА [12].

На сьогодні дуже інформативним у плані оцінки систоло-діастолічної функції серця вважається ехокардіографічний індекс Теі. Сучасні ультразвукові методи дослідження з режимом доплерографії дають змогу визначити зміни ССС на ранніх стадіях захворювання і в процесі динамічного спостереження. Саме завдяки цьому методу дослідження можна розрахувати даний показник. Індекс Теі (Tei index myocardial performance index) — це ЕхоКГ-й параметр, який прораховується як сума часів ізвольомеричного скорочення і ізвольомеричного розслаблення, поділена на час викиду шлуночка. Цей індекс по суті характеризує співвідношення потенційної та кінетичної енергії міокарда шлуночка. Він розраховується за доплерівським спектром трансмітрального і трансаортального потоків при Д-ЕхоКГ. Він простий для визначення та оцінки, не залежить від артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, геометрії шлуночка, ступеня атріовентрикулярної регургітації, переднавантаження і поствавантаження. В останні роки доведено, що індекс Теі має прогностичне значення у хворих із легеневою гіпертензією [2, 15].

Як відомо, у дітей дуже хороший адаптаційний резерв і компенсаторні можливості, але на якому етапі може відбутися перехід до патологічного стану?

**Мета** роботи — вивчити показники роботи серця в дітей з БА.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 32 пацієнти з БА віком 5–17 років (середній вік — 13,6±0,7 року), з них 27 хлопчиків і 5 дівчаток. Усі досліджувані рандомізовані

Таблиця 1

### Структура кардіальних скарг у дітей з бронхіальною астмою

Скарги	Кількість дітей (n=32)
Тиснення в грудній клітці	32% (n=10)
Відчуття тяжкості в грудній клітці	34% (n=11)
Біль / дискомфорт	15,6% (n=5)

за статтю та віком. Використано такі методи дослідження: клініко-анамнестичні, анкетування, об'єктивне обстеження, спірографія з бронхолітичним тестом (БЛТ), електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) серця з режимом доплерографії, математичні — Statistica 6,0 for windows.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що 2/3 дітей мали персистуючий перебіг БА, 1/3 пацієнтів — інтермітуючий (рис. 1). У третини пацієнтів відзначалася частково контрольована БА, у п'ятій частини пацієнтів — неконтрольована, у решти дітей — контрольована БА (рис. 2).

Середній вік дебюту захворюваності БА — 8,14 року.

У процесі роботи з дітьми з БА нас зацікавило питання взаємозв'язку діяльності в них бронхолегеневої систем і ССС. Понад 30% спостережуваних дітей висловлювали скарги на неприємні відчуття у вигляді тиснення і відчуття тяжкості в грудній клітці, 15% дітей скаржилися на біль / дискомфорт у грудній клітці, більшість з яких мали частково контрольований та неконтрольований перебіг хвороби (табл. 1).

Оскільки діти регулярно проходили огляд як у період загострення БА, так і в період клінічної ремісії, ми звернули увагу, що в деяких дітей при відсутності скарг і при контрольованому перебігу хвороби зберігалася жорстке дихання — 40,6% (n=13) пацієнтів.

Усім хворим у період клінічної ремісії призначено спірометрію з подальшим проведенням бронхолітичного тесту, з 400 мг β<sub>2</sub>-агоністом короткої дії для визначення стану функції зовнішнього дихання, оцінки ступеня контролю БА і визначення необхідної корекції базисної терапії. При інтерпретації отриманих результатів виявлено, що в 11 (68,75%) пацієнтів у період клінічної ремісії був позитивний бронхолітичний тест (приріст ОФВ<sub>1</sub> і ПСВ становив понад 12%).

Отримані дані наштовхнули нас на думку більш детально вивчити стан серця і ССС у дітей з БА в різні періоди захворювання.

При інтерпретації ЕКГ у 62,5% (n=20) дітей з БА виявлено порушення ритму частоти серцевих скорочень. Тахікардія відмічена у 3 (9,4%) дітей, із них 2 дитини були

Таблиця 2

### Типи серцевого ритму в дітей з бронхіальною астмою

Серцевий ритм	Контрольований перебіг (n=17)	Частково контрольований перебіг (n=10)	Неконтрольований перебіг (n=5)
Тахікардія	2	—	1
Син. аритмія	—	5	2
Брадикардія	9	2	1
Нормальний синусовий ритм	6	3	1

з контрольованим перебігом хвороби, 1 — з неконтрольованим; синусова аритмія — у 7 (21,9%) дітей, із них 5 дітей були з частково контрольованим перебігом БА, 2 — з неконтрольованим; брадикардія — у 12 (37,5%) дітей, із них 9 дітей були з контрольованим перебігом хвороби, 2 — з частково контрольованим, 1 — з неконтрольованим. Нормальний синусовий ритм зберігався в 10 (31,2%) пацієнтів (табл. 2).

Водночас, у 53,1% (n=17) дітей при всіх варіантах перебігу БА виявлено зниження процесів реполяризації в міокарді шлуночків, що підтверджує наявність пошкодження міокарда. У 31,25% (n=10) хворих встановлено неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ) у III стандартному і VI відведеннях, комплекс QRS не перевищував 0,07–0,08 с (такі результати є віковою нормою для обстежуваних дітей). Слід пам'ятати, що НБПНПГ, за літературними даними, відноситься до ймовірних ознак легеневого серця [13]. Цікаво, що методом кореляційного аналізу виявлено позитивний зв'язок середньої сили між тривалістю загострення і тяжкістю перебігу БА з інтервалом QT ( $r=+0,54$  і  $r=+0,44$  відповідно,  $p<0,05$ ). Інтервал QT (електрична систола шлуночків) дає змогу оцінити функціональний стан міокарда. Його подовження вказує на розвиток ішемічної хвороби серця, може бути пов'язане з передозуванням  $\beta_2$ -агоністів короткої дії або їх безсистемного використання, а також може мати місце при порушеннях електролітного балансу з гіпокаліємією, гіпокальціємією і гіпомангніємією [2]. При цьому при обстеженні методом УЗД груба патологія серця не виявлена. Розміри камер серця відповідають віковій нормі обстежених. В 1 пацієнта виявлено помірне підвищення середнього тиску в легеневій артерії (20 мм.рт.ст.), у 2 пацієнтів середній тиск у легеневій артерії був на верхніх межах норми (15 і 16 мм.рт.ст.), що побічно може свідчити про тенденцію до розвитку легеневої гіпертензії в майбутньому [1, 13].

Виявлена позитивна кореляція:

— між наявністю жорсткого дихання в періоді ремісії зі швидкістю кровотоку і градієнтом тиску на клапані легеневої артерії ( $r=+0,6$ ,  $p<0,05$ ), що вказує на страждання серця, незважаючи на гадане благополуччя;

— позитивного бронхолітичного тесту зі швидкістю кровотоку і градієнтом тиску на трикуспідальному клапані ( $r=+0,63$  і  $r=+0,74$ ,  $p<0,05$ ), що вказує на наявність стійкого бронхоспазму в період ремісії і не завжди відповідає патофізіологічному і контрольованому перебігу БА, особливо в період гаданої ремісії, це зобов'язує нас звернути увагу на контроль стану респіраторної системи та ССС не

тільки за фізикальними показниками, але і за допомогою спірографії з БЛТ, ЕКГ та УЗД.

У хворих БА виявлено діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, яка залежала від ступеня тяжкості захворювання і наростала в міру тяжкості БА. Також спостерігалася тенденція до збільшення доплерівського ехокардіографічного індексу — індексу Теі.

Виявлена позитивна кореляція:

— тривалості загострення БА зі швидкістю і градієнтом тиску на аортальному клапані ( $r=+0,8$  —  $p<0,05$ ), що несподівано, оскільки зміна на аортальному клапані рідко пов'язана з перебігом БА;

— тривалості інтервалу PQ з тиском у легеневій артерії ( $r=+0,48$  —  $p<0,05$ ), що вказує на зміну в міокарді;

— тривалості інтервалу QRS зі швидкістю і градієнтом тиску на клапані легеневої артерії ( $r=+0,38$  —  $p<0,05$ ), що вказує на страждання міокарда правого передсердя;

— тривалості інтервалу QT з розміром лівого передсердя і звичайно систолічним розміром лівого шлуночка ( $r=+0,39$  і  $r=+0,35$  —  $p<0,05$ );

— тривалості інтервалу QT з градієнтом тиску на аортальному клапані ( $r=+0,35$  —  $p<0,05$ ).

Даний факт свідчить про необхідність включення ЕКГ та УЗД до обов'язкового плану інструментальних методів дослідження та моніторингу при БА для повної оцінки функціонального стану ССС, своєчасної профілактики формування серйозних кардіальних порушень і легеневої гіпертензії.

## Висновки

Серед досліджуваних пацієнтів із БА 50% осіб мають зміни в роботі серця як за результатами ЕКГ, так і УЗД.

Прихований бронхоспазм за даними спірометрії навіть у періоді клінічної ремісії підтверджує необхідність регулярного моніторингу кардіального стану дітей з БА.

У частини хворих з БА на ЕКГ виявлена брадикардія, а не очікувана тахікардія, зниження процесів реполяризації в міокарді шлуночків, що підтверджує необхідність обстеження роботи серця в цих дітей.

За даними УЗД виявляється тенденція до підвищення тиску на клапані легеневої артерії, яка корелює з тяжкістю перебігу БА, що підтверджує необхідність моніторингу гемодинаміки серця, особливо в дітей з тяжким перебігом, для можливості своєчасної профілактики розвитку легеневої серцевої недостатності.

Кореляція подовження інтервалу QT зі збільшенням тиску в малому колі кровообігу свідчить про тенденцію до ризику розвитку раптової серцевої смерті.

## ЛІТЕРАТУРА

- Агапатов Л.И. Диагностика и лечение легочного сердца у детей / Л.И. Агапатов // Лечащий врач. — 2012. — № 8.
- Амаржагал Б. Значение миокардиального рабочего индекса в диагностике гипертрофии миокарда левого желудочка (данные тканевого доплеровского исследования) / Б. Амаржагал, Н.Ф. Берестень, С.Б. Ткаченко // SonoAce-Ultrasound. — 2009. — № 19.
- Безруков Л.О. Клініко-анамнестична характеристика бронхіальної астми у шкільному віці / Л.О. Безруков, У.І. Марусик // Дитячий лікар. — 2014. — № 2 (31). — С. 35–37.
- Белякова А.В. Состояние системной и легочной гемодинамики и микроциркуляции при бронхиальной астме у детей / А.В. Белякова, М.И. Шишкина // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 30–33.
- Беш Л.В. Бронхиальная астма у детей / Л.В. Беш // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 8–10.
- Гембицкий Е.В. Нарушение холинергической регуляции у больных бронхиальной астмой / Е.В. Гембицкий, Л.М. Печатников // Терапевт. архив. — 2009. — № 4. — С. 9–13.
- Кадымов Н.А. Клинико-ультразвуковая характеристика сердечно-сосудистой системы при бронхиальной астме у детей: автореф. на соискание научного степеня / Н.А. Кадымов. — 2009. — С. 3–5.
- Кардіопульмональне тестування у хворих на бронхіальну астму / Л.М. Курик, О.І. Адамчук [та ін.] // Астма та алергія. — 2013. — № 3. — С. 35–41.
- Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей / А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров [и др.] // Здоровье ребенка. — 2010. — № 3 (24). — С. 131–137.

10. Мостовий Ю.М. Бронхіальна астма і серце / Ю.М. Мостовий, Г.В. Демчук, Н.С. Слєпченко // Астма та алергія. — 2010. — № 1—2. — С. 42—45.
11. Национальный Астма-Конгресс VIII. Бронхиальная астма и бронхообструктивные синдромы — приоритет достижения контроля // Український медичний часопис. — 2014. — № 6 (104). — С. 8—12.
12. Новик Г.А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения / Г.А. Новик // Лечащий врач. — 2012. — № 6.
13. Руководство по электрокардиографии / под ред. з. д. н. РФ, проф. В.С. Задионченко. — Saarbrücken, Germany. Lap Lambert Academic Publishing GmbH&Co. KG, 2011.
14. Сенаторова А.С. Первичная легочная гипертензия у детей / А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.Д. Бойченко // Здоровье ребенка. — 2007. — № 2 (5).
15. Уманець Т.Р. Нові стратегічні напрямки в лікуванні бронхіальної астми у дітей: роль антагоністів лейкотрієнів / Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин // Дитячий лікар. — 2014. — № 3—4 (32—33). — С. 34—36.
16. Уманець Т.Р. Особливості діагностики бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин // Алергія у дитини. — 2013. — № 1/2 (13—14). — С. 11—14.
17. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей / О.Е. Чернышева // Здоровье ребенка. — 2014. — № 5 (56). — С. 84—90.
18. Юдина Л.В. Устранение обострений бронхиальной астмы — просто и доступно / Л.В. Юдина // Астма та алергія. — 2014. — № 3. — С. 45—51.
19. Global Initiative for asthma (GINA 2011). Global strategy for asthma management and prevention. Update — 2012. — P. 20—25.
20. Retrospective study of pulmonary hypertensive patients: is right ventricular myocardial performance index a vital prognostic factor? / I. Grapsa, H. Pavlopoulos, D. Dawson [et al.] // Hellenic J. Cardiol. — 2007. — Vol. 48. — P. 152—160.

### Функциональное состояние сердца у детей с бронхиальной астмой

**С.Н. Недельская, А.Н. Даценко, Т.Г. Бессикало**

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

**Цель** — изучить показатели работы сердца у детей с бронхиальной астмой.

**Пациенты и методы.** Исследовано 32 пациента с бронхиальной астмой в возрасте 5–17 лет. Методы исследования: клинико-anamnestические, анкетирование, объективное обследование, спирография с бронхолитическим тестом, электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца с режимом доплерографии, математические — Statistica 6,0 for windows.

**Результаты.** По результатам анкетирования выявлено, что 32% детей с бронхиальной астмой имели жалобы на теснение в груди, 34% — чувство тяжести в груди, 15,6% — боль в области сердца. При анализе электрокардиографии у 62,5% детей с бронхиальной астмой выявлены нарушения ритма и частоты сердечных сокращений. У 53,1% детей при всех вариантах течения бронхиальной астмы отмечено снижение процессов реполяризации в миокарде желудочков. Установлена связь средней силы между длительностью обострения и тяжестью течения бронхиальной астмы с интервалом QT (0,54 и 0,44 соответственно,  $p < 0,05$ ). По данным ультразвукового исследования выявлена тенденция к повышению давления на клапане легочной артерии, которое коррелировало с тяжестью течения бронхиальной астмы. У больных бронхиальной астмой отмечено наличие диастолической дисфункции левого желудочка, которое зависело от степени тяжести заболевания и нарастало по мере утяжеления бронхиальной астмы. При тяжелом течении бронхиальной астмы имела место тенденция к увеличению индекса Tei и формированию легочной гипертензии.

**Выводы.** У детей с бронхиальной астмой независимо от степени тяжести имеют место нарушение кардиального функционального статуса. Всем детям с бронхиальной астмой необходим мониторинг с помощью ультразвукового исследования и электрокардиографии с целью профилактики и коррекции кардиальных нарушений.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, сердечно-сосудистая система.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):55-58;doi10.15574/PP.2015.63.55

### The functional status of the heart in children with bronchial asthma

**S.M. Nedelskaya, O.M. Datsenko, T.G. Bessikalo**

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

**Purpose** — to study the parameters of the heart activity in children with bronchial asthma.

**Patients and methods.** We studied 32 patients with bronchial asthma, aged 5 to 17 years. Methods: clinical examination and medical history, questionnaire, physical examination, spirometry with bronchodilator test, electrocardiography, ultrasound heart examination in Doppler mode, mathematic analysis was made in Statistica 6,0 for windows.

**Results.** According to the results of the anamnestic data we revealed that 32% of children with bronchial asthma had complaints of chest stamping, 34% — felt heaviness in the chest, and 15.6% — pain in the heart. Electrocardiography analysis indicated that 62.5% of children with asthma have arrhythmias and violation of heart rate. In 53.1% of children in all cases of asthma reduce of repolarization phase in the ventricular myocardium was detected. We found a relationship between the duration of exacerbations and disease severity with the interval QT (0.54 and 0.44 ms respectively,  $p < 0.05$ ). According to the US examination there is a tendency to increasing of arterial pressure on pulmonary artery, which correlated with the severity of asthma. In patients with asthma the presence of left ventricular diastolic dysfunction, depending on the severity of the disease was found out. It increases as asthma become worse. In severe persistent asthma Tei index had a tendency to increase, which reflects the formation of pulmonary hypertension.

**Conclusions.** In children with asthma, regardless of severity, violation of cardiac functional status are observed. All children with asthma need to be monitored with ultrasound and electrocardiography for the prevention and correction of cardiac disorders.

**Key words:** bronchial asthma, children, cardiovascular system.

### Сведения об авторах:

**Недельская Светлана Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии Запорожского ГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (061) 224-94-07.

**Даценко Александра Николаевна** — магистр каф. факультетской педиатрии Запорожского ГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; e-mail: datsenko-alexa@mail.ru

**Бессикало Татьяна Григорьевна** — к.мед.н., ассистент каф. факультетской педиатрии Запорожского ГМУ.

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

Статья поступила в редакцию 08.08.2015 г.

УДК 615.036.8-002-053.2

В.М. Дудник, О.В. Березницький, Ю.В. Вижга

## Оцінка функціонального стану нервово-м'язової системи у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит з проявами синдрому вторинної міопатії

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):59-62;doi10.15574/PP.2015.63.59

**Мета** — оцінити функціональну спроможність нервово-м'язових елементів у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, із клінічними проявами вторинної міопатії.

**Пацієнти та методи.** Під нашим спостереженням знаходилось 72 дитини з ювенільним ревматоїдним артритом, що перебували на диспансерному обліку та лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Вік дітей становив 11,3 (8,6; 15,2) року. Під спостереженням знаходились 42 (58,33±4,78%) дівчинки та 30 (41,67±4,78%) хлопчиків. Першу групу склали 43 (68,06±4,16%) дитини з ювенільним ревматоїдним артритом, у яких відмічались виражені прояви вторинної міопатії. До другої групи увійшло 29 (40,28±4,16%) дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, без подібної клінічної симптоматики. Вік дітей першої групи дорівнював 12 (7,5; 15) років. Тривалість захворювання у дітей першої групи становила 28 (10; 39) місяців. Вік дітей другої групи дорівнював 13 (11; 17) років. Тривалість захворювання в дітей другої групи становила 24 (17; 48) місяці.

**Результати.** Клінічні прояви вторинної міопатії зустрічаються переважно серед пацієнтів із моноартритом (58,14±2,87%), помірною активністю процесу (41,86±4,08%) та функціональною недостатністю (62,79±3,96%). Для пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом та проявами вторинної міопатії притаманно виснаження функціональних резервів м'язових волокон із наступним розвитком дегенеративного процесу, що супроводжується зниженням амплітуди (на 21,86±2,27%) та частоти м'язових скорочень (на 55,86±2,89%) за даними інтерференційної електроміографії. Для дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, з проявами вторинної міопатії притаманно знижена збудливість аксонів за рахунок м'язового блоку, яка проявляється зниженням амплітуди М-відповіді за даними електронейроміографії (у 2,6 разу) та підтверджена кореляційними зв'язками ( $r_{xy} = -0,41-0,59$ ,  $p < 0,01$ ) з показниками активності запальної відповіді та вмістом креатинкінази-ММ.

**Висновки.** Перспективним залишається подальше вивчення патогенетичних аспектів формування синдрому вторинної міопатії серед пацієнтів, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, а також оцінка зв'язку з клініко-лабораторними маркерами активності процесу з метою модифікації підходів до його корекції.

**Ключові слова:** вторинна міопатія, ювенільний ревматоїдний артрит.

### Вступ

Поширеність вторинної міопатії в пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) сягає 70%, що значно ускладнює діагностику та лікування, а також погіршує прогноз щодо інвалідизації, тим самим переводить проблему в медико-соціальне русло. Незважаючи на те, що останні три десятиріччя багато вітчизняних і зарубіжних дослідників приділяють значну увагу вивченню проблеми вторинної міопатії (ВМ) як прояву міофасціального больового синдрому, однак у дітей це питання залишається маловивченим.

Водночас, питання функціонального пошкодження нервово-м'язового апарату при ВМ у пацієнтів з ЮРА вивчене вкрай мало, існують лише поодинокі думки експертів щодо механізмів формування синдрому. Окремі вчені вказують на значення анатомо-фізіологічних особливостей м'язової тканини в походженні ВМ. Так, зазначається, що в поверхневих шарах усіх скелетних м'язів наявна мало виражена судинна сітка, що при переважанні м'яза, чи його подразненні за рахунок хронічного запалення, приводить до розвитку дистрофічних процесів саме у цих волокнах за рахунок недостатнього кровопостачання [1, 3]. Контрактури виникають первинно в «повільних» аеробних міофібрилах унаслідок порушення мікроциркуляції та наростання гіпоксії [2, 5, 6]. Так, при електронній мікроскопії зміни в м'язах виявляються вже на початковій стадії захворювання, а в пацієнтів із тривалістю ЮРА понад 1 рік спостерігаються зміни дегенеративно-дистрофічного характеру [4, 7]. Не виключається і виникнення ознак ВМ як наслідку вторинного втягнення в патологічний процес нервових структур і парагангліїв при їх механічному стисненні дистрофічно зміненими структурами сполучної тканини. Однак, на думку більшості авторів, наявність преморбідної неповноцінності м'язових структур

у умовах інтенсивного росту дитини за наявності ЮРА призводить до функціональної недостатності м'язової системи з появою ознак ВМ.

**Мета** роботи — оцінити функціональну спроможність нервово-м'язових елементів у дітей, хворих на ЮРА, з клінічними проявами ВМ.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 72 дитини з ЮРА, що перебували на диспансерному обліку та лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Вік дітей становив 11,3 (8,6; 15,2) року. Під спостереженням знаходились 42 (58,33±4,78%) дівчинки та 30 (41,67±4,78%) хлопчиків. Першу групу склали 43 (68,06±4,16%) дитини з ЮРА, у яких відмічались виражені прояви вторинної міопатії. До другої групи увійшло 29 (40,28±4,16%) дітей, хворих на ЮРА, без подібної клінічної симптоматики. Вік дітей першої групи дорівнював 12 (7,5; 15) років. Тривалість захворювання у дітей першої групи становила 28 (10; 39) місяців. Вік дітей другої групи дорівнював 13 (11; 17) років. Тривалість захворювання у дітей другої групи становила 24 (17; 48) місяці.

Верифікація діагнозу ЮРА проводилась на основі Клінічного уніфікованого протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний ревматоїдний артрит, № 832 від 22.10.2012 р. У ході дослідження пацієнтів обстежували з використанням клінічних і лабораторних методів за такими параметрами: оцінка скарг дитини та об'єктивне обстеження, визначення активності запального процесу та ступеня дегенеративно-деструктивних змін на момент дослідження. Оцінка суглобового синдрому проводилась із використанням шкали Річі. Загальний стан пацієнта оцінювався з використанням візуальних аналогових шкал, альгометричної

Таблиця 1

**Характеристика інтерференційної електроміографії, виконаної обстеженим дітям**

Показник	Діти з ВМ, n=43	Діти без ВМ, n=29	Здорові діти, n=30
Середня амплітуда, мкВ	168,3±3,17*	215,6±3,02	262,9±2,78
Середня частота, 1/с	70,0±2,97*	158,6±2,61	212,4±2,41
Амплітуда/частота, мкВ/с	2,4±0,63*	1,58±0,52	1,19±0,49

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками дітей без клінічних проявів ВМ.

шкали Очера та опитувальників оцінки якості життя (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ та SF-36). Лабораторна частина роботи включала ряд обов'язкових біохімічних методів, а також визначення вмісту основних прозапальних цитокінів, вмісту креатинкінази-ММ. Дітям проводилася поверхнева електронейроміографія та інтерференційна електроміографія на апараті «Нейроміограф».

Дані досліджень аналізувалися згідно з рекомендаціями щодо статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень і з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Для кожної групи показники визначалися середнє арифметичне (М), середнє квадратичне відхилення (?), середня помилка (m). Достовірність різниці між середніми значеннями оцінювалася за таблицею критеріїв Стьюдента для непараметричних показників. Різниця вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

Проведений аналіз клінічних особливостей ЮРА у дітей обох груп виявив, що у дітей з проявами ВМ суглобовий синдром частіше характеризувався моноартритом (58,14±2,87%), у дітей другої групи спостерігалась подібна тенденція переважання моноартриту (48,27±3,24%), однак достовірно частіше відмічався поліартрит (24,14±3,38%) на 42,21±3,11%. Суглобовий синдром по типу олігоартриту практично з однаковою частотою спостерігався у дітей першої та другої груп (27,91±2,94 та 27,58±3,35%). У дітей першої групи з ознаками вторинної міопатії на 43,22±4,19% частіше зустрічалась помірна активність процесу (41,86±4,08%). Тоді як у дітей другої групи переважала мінімальна активність захворювання (55,17±4,34%). Висока активність захворювання спостерігалась з однаковою частотою у дітей з проявами вторинної міопатії та у пацієнтів другої групи. Щодо порушення функції суглобів, то у дітей першої групи з проявами ВМ достовірно частіше (у 2,8 разу) відмічалася помірна та виражена функціональна недостатність (62,79±3,96 та 13,96±4,28%) відповідно порівняно зі значеннями дітей другої групи. Для пацієнтів другої ж групи більш характерною була мінімальна функціональна недостатність, що виявлялось у переважній більшості (72,41±3,29%) обстежених дітей.

Інструментальна оцінка стану м'язової системи у дітей з ЮРА полягала в дослідженні вмісту креатинкінази-ММ фракції, як маркера пошкодження м'язової тканини, та нейроміографії, електроміографії, дослідження локального кровотоку - для встановлення функціональних характеристик. Оцінка функціональної активності м'язової системи проводилася за допомогою

інтерференційної електроміографії *m.rectus femoris* (табл. 1).

Слід зазначити, що у всіх дітей, хворих на ЮРА, відмічалось зниження основних показників функціональної активності м'язової системи за даними інтерференційної електроміографії. У дітей без клінічних проявів ВМ показник середньої амплітуди, який відображає збудливу активність м'язу, був нижчим на 17,93±2,18% порівняно зі значеннями дітей групи контролю. Однак у дітей першої групи з клінічними проявами ВМ цей показник був достовірно нижчим за значення другої групи дітей (21,86±2,27%) та значно (у 1,6 разу) нижчим порівняно з контрольною групою практично здорових дітей. Для дітей першої групи також було характерне значне зниження частоти м'язових скорочень (у 3 рази) порівняно з контрольною групою практично здорових дітей. Показник частоти м'язових скорочень опосередковано відображає кількість неушкоджених м'язових волокон. Досліджуваний показник у дітей з проявами ВМ був зниженим у 2,2 разу порівняно зі значеннями, отриманими у дітей без подібних проявів з ЮРА. У дітей другої показник частоти м'язових скорочень був зменшеним на 25,48±3,11% порівняно з результатами практично здорових дітей. Коефіцієнт чи критерій співвідношення амплітуди/частоти м'язових скорочень відображає ефективність роботи мотонейронів. У дітей першої групи з проявами ВМ цей показник перевищував значення практично здорових дітей у 2 рази порівняно з результатами практично здорових дітей та на 34,17±3,68% – з показниками другої групи пацієнтів. У дітей з ЮРА та без проявів ВМ показник на 26,0±2,45% перевищував такий у практично здорових дітей.

Щодо показників проведеної інтерференційної електроміографії та клініко-лабораторної активності ЮРА нами встановлено, що в дітей першої групи погіршення результатів дослідження (зниження амплітуди та частоти м'язових скорочень) супроводжувалось зростанням ступеня активності захворювання на 21,16±3,19% та ступеня функціональної недостатності на 45,17±6,11%.

Слід зазначити, що в дітей зі зростанням ступеня функціональної недостатності спочатку відмічалось зниження частоти м'язових скорочень – зміна від I до II ступеня – на 32,4±2,18%. А зниження амплітуди скорочень спостерігалось меншою мірою – на 21,4±1,67% поступово на всіх стадіях. Так, спочатку виснажувались функціональні резерви м'язових волокон із подальшим розвитком дегенеративного процесу. Така тенденція підтверджена кореляційним зв'язком середньої сили між значеннями амплітуди та частоти м'язових скорочень і вмістом креатинкінази-ММ ( $r_{xy} = -0,48 - 0,53$ ,  $p < 0,01$ )

Таблиця 2

**Характеристика електронейроміографії, виконаної обстеженим дітям**

Показник	Діти з ВМ, n=43	Діти без ВМ, n=29	Здорові діти, n=30
Амплітуда М-відповіді, мВ	0,89±0,17*	2,06±0,51	2,32±0,44
Термінальна латентність, мс	8,35±1,76	7,15±1,52	6,7±1,22
Тривалість, мс	7,95±1,47	7,6±1,44	7,35±1,26
Зниження амплітуди відповіді, %	37,7±2,05*	33,8±2,1	22,6±2,25
Швидкість передачі імпульсу, м/с	50,8±4,18	52,6±4,09	54,7±4,11

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками дітей без клінічних проявів ВМ.

серед пацієнтів першої групи з проявами ВМ. Серед дітей другої групи подібна тенденція не спостерігалась.

Клінічні прояви ВМ формуються на основі дисбалансу функціонування м'язового та нервового компонентів з формуванням порушень мікроциркуляції. Саме тому дітям проводилася електронейроміографія (табл. 2).

У дітей першої групи з проявами ВМ спостерігалось зниження амплітуди М-відповіді у 2,6 разу порівняно з показником практично здорових дітей та у 2,3 разу — з показником дітей другої групи. У дітей з ЮРА без проявів ВМ не відмічалася достовірна різниця в показниках нейроміографії зі значенням практично здорових дітей. Слід зазначити, що решта показників у дітей першої групи також знаходились у межах референтних значень для практично здорових дітей. Так, результат електронейроміографії вказав на інтактність нервової системи в даному процесі, і лише зниження амплітуди м-відповіді підтвердило знижену збудливість аксонів за рахунок м'язового блоку.

Проведений аналіз взаємозв'язків окремих показників електронейроміографії та показників клініко-лабораторної активності захворювання, функціональної здатності м'язової тканини вказав на середньої сили кореляційні зв'язки між значенням амплітуди М-відповіді та вмістом креатинкінази-ММ, ІЛ-6 та NF-kB ( $r_{xy} = -0,41-0,59$ ,  $p < 0,01$ ) у пацієнтів першої групи, а також середньої

сили зв'язки між значеннями середньої частоти та амплітуди за результатами інтерференційної електроміографії, і значенням амплітуди М-відповіді ( $r_{xy} = 0,38-0,44$ ,  $p < 0,01$ ) серед пацієнтів з ЮРА та проявами ВМ. Подібна закономірність не простежувалась у другій групі дослідження.

## Висновки

Клінічні прояви ВМ зустрічаються переважно серед пацієнтів із моноартритом (58,14±2,87%), помірною активністю процесу (41,86±4,08%) та функціональною недостатністю (62,79±3,96%).

Для пацієнтів з ЮРА та проявами ВМ притаманне виснаження функціональних резервів м'язових волокон із наступним розвитком дегенеративного процесу, що супроводжується зниженням амплітуди (на 21,86±2,27%) та частоти м'язових скорочень (на 55,86±2,89%) за даними інтерференційної електроміографії.

Для дітей, хворих на ЮРА, з проявами ВМ притаманна знижена збудливість аксонів за рахунок м'язового блоку, яка проявляється зниженням амплітуди М-відповіді за даними електронейроміографії (у 2,6 разу) та підтверджена кореляційними зв'язками ( $r_{xy} = -0,41-0,59$ ,  $p < 0,01$ ) з показниками активності запальної відповіді та вмістом креатинкінази-ММ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Борткевич О.П. Особливості перебігу ранньої стадії ревматоїдного артриту за даними 12-місячного проспективного спостереження / О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська // Український ревматологічний журнал. — 2009. — № 1. — С. 40—43.
2. Матюнова А.Е. Фактори інвалідизації у дітей с ювенильним ревматоїдним артритом / А.Е. Матюнова, Л.В. Брегель // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 7. — С. 199—202.
3. Психометрические характеристики русских версий опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale для оценки качества жизни детей в возрасте 2—4 лет, страдающих ювенильным ревматоїдним артритом / Р.В. Денисова, В.Ю. Альбицкий, Е.И. Алексеева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — № 5. — С. 39—45.
4. Ellis A. Justine. Possible Environmental Determinants of Juvenile Idiopathic Arthritis / Justine A. Ellis, Jane E. Munro, Anne-Louise Ponsonby // Rheumatology. — 2010. — Vol. 3. — P. 411—425.
5. Huang J.L. New advances in juvenile idiopathic arthritis / J.L. Huang // Chang Gung Med J. — 2012. — Vol. 35. — P. 1—14.
6. Klepper S.E. Measures of pediatric function: Child Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), and Activities Scale for Kids (ASK) / S.E. Klepper // Arthritis Care Research. — 2011. — Vol. 11. — P. 371—382.
7. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score / A. Consolaro, G. Bracciolini, N. Ruperto [et al.]; Paediatric Rheumatology International Trials Organization // Arthritis Rheumatology. — 2012. — Vol. 7. — P. 2366—2372.

### Оценка функционального состояния нервно-мышечной системы у детей с ювенильным ревматоїдным артритом и проявленными синдромом вторичной миопатии

**В.М. Дудник, А.В. Березницкий, Ю.В. Выжга**

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

**Цель** — оценить функциональную способность нервно-мышечных элементов у детей, больных ювенильным ревматоїдным артритом, с клиническими проявлениями вторичной миопатии.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 72 ребенка с ювенильным ревматоїдным артритом, которые состояли на диспансерном учете и проходили стационарное лечение в Винницкой областной детской клинической больнице. Возраст детей составил 11,3 (8,6; 15,2) года. Первую группу составили 43 (68,06±4,16%) пациента с ювенильным ревматоїдным артритом, у которых наблюдались выраженные проявления вторичной миопатии. Во вторую группу включено 29 (40,28±4,16%) детей с ювенильным ревматоїдным артритом без подобной клинической симптоматики. Возраст детей первой группы — 12 (7,5; 15) лет. Длительность заболевания у детей первой группы составила 28 (10; 39) месяцев. Возраст детей второй группы — 13 (11; 17) лет. Длительность заболевания у детей второй группы составила 24 (17; 48) месяца.

**Результаты.** Клинические проявления вторичной миопатии встречаются преимущественно среди пациентов с моноартритом (58,14±2,87%), умеренной активностью заболевания (41,86±4,08%) и функциональной недостаточностью (62,79±3,96%). Для пациентов с ювенильным ревматоїдным артритом и проявлениями вторичной миопатии характерно истощение функциональных резервов мышечных волокон с последующим развитием дегенеративного процесса, который сопровождается снижением амплитуды (на 21,86±2,27%) и частоты мышечных сокращений (на 55,86±2,89%)

по результатам проведенной интерференционной электромиографии. Для детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, с проявлениями вторичной миопатии присуща сниженная возбудимость аксонов за счет мышечного блока, которая проявляется снижением амплитуды М-ответа по данным электронейромиографии (в 2,6 раза) и подтверждена корреляционными связями ( $r_{xy} = -0,41-0,59$ ,  $p < 0,01$ ) с показателями активности воспалительного ответа и содержанием креатинкиназы-ММ.

**Выводы.** Перспективными остаются последующие исследования патогенетических аспектов формирования синдрома вторичной миопатии среди пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, а также оценка связи с клинико-лабораторными маркерами активности процесса, с целью модификации подходов к его коррекции.

**Ключевые слова:** вторичная миопатия, ювенильный ревматоидный артрит.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):59-62;doi10.15574/PP.2015.63.59

**Estimation of the functional condition of the nervous-muscle system in children with juvenile rheumatoid arthritis and clinical signs of secondary myopathy**

*V.M. Dudnyk, O.V. Bereznytskiy, Yu.V. Vyzhga*

Vinnitsya national medical university, Vinnitsya, Ukraine

**Purpose** — to estimate functional condition of the nervous-muscle system in children with juvenile rheumatoid arthritis and clinical signs of secondary myopathy.

**Patients and methods.** Under the control we passed examination of 72 children with juvenile rheumatoid arthritis that were on the treatment course in Vinnitsya regional children's hospital. The average age of the patients was 11.3 (8.6; 15.2) years. The first group was presented with 43 (68.06±4.16%) patients with juvenile rheumatoid arthritis with clinical signs of the secondary myopathy. The second group included 29 (40.28±4.16%) patients with juvenile rheumatoid arthritis without such clinical symptoms.

**Results.** Clinical presentation of the secondary myopathy are common for the patients with monoarthritis (58.14±2.87%), moderate activity of the disease (41.86±4.08%) and functional insufficiency (62.79±3.96%). For the patients with juvenile rheumatoid arthritis is common decreasing of the amount of the muscle fibres with the next development of the degenerative process that followed with decreasing of the amplitude (on 21.86±2.27%) and frequency of the muscle constructions (on 55.86±2.89%) according to electroneuromyography data.

**Conclusion.** Perspective is further investigations of the pathogenetic moments of the secondary myopathy origin in patients with JRA and its correlation with main clinical and laboratory signs of the activity of the process with the aim of modification of the next treatment steps.

**Key words:** secondary myopathy, juvenile rheumatoid myopathy.

---

**Сведения об авторах:**

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60; e-mail: dudnykv@mail.ru

**Березницкий Александр Владимирович** — ассистент каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Выжга Юлия Витальевна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; e-mail: yulia\_tokarchuk@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 18.08.2015 г.



УДК 616.72-002.77-053.2:612.12:612.015.6

Т.А. Людвік

## Вміст 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові дітей з ювенільним ревматоїдним артритом

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):63-65;doi10.15574/PP.2015.63.63

**Мета** — вивчити концентрацію 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові дітей при різних варіантах ювенільного ревматоїдного артриту з урахуванням ступеня активності захворювання.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 29 дітей віком 2,5–15 років з даною патологією. Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження. Для оцінки активності хвороби поряд з клінічними критеріями визначено показники ШОЕ та СРБ, а також вміст прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  і його розчинних рецепторів (ФНП-P55, ФНП-P75) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу із використанням ексклюзивних реактивів від David Wallach (Israel, Weizman Institute of Science Rehovot). Рівень 25-гідроксиколекальциферолу — з використанням комерційного набору Vitamin D3 screening kit (Швейцарія). Вміст кальцію у сироватці та еритроцитах венозної крові — за допомогою біотестнабору (Лахема-Борно, Чехія). Контрольними показниками були дані, отримані при обстеженні 16 здорових дітей такого ж віку, що і хворі діти.

**Результати.** Показано, що вміст 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові таких хворих значно нижчий порівняно з показниками норми. При системному варіанті ювенільного ревматоїдного артриту показники 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові знижуються до межі його дефіциту в організмі.

**Висновки.** Хворим дітям доцільно призначати препарати вітаміну D з метою нормалізації рівня 25-гідроксиколекальциферолу у сироватці крові одночасно з проведенням медикаментозної терапії протизапальними і базисними препаратами. Така корекція вітаміну D-статусу у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит сприятиме підвищенню ефективності лікування, збільшенню тривалості ремісії та зменшенню частоти загострень суглобового синдрому і рецидивів захворювання.

**Ключові слова:** ювенільний ревматоїдний артрит, діти, 25-гідроксиколекальциферол.

### Вступ

В останні десятиліття встановлено, що вітаміну D та його активні метаболіти відіграють важливу роль не тільки в регуляції мінерального та інших видів обміну речовин, але мають значний різнобічний вплив на багаточисельні фізіологічні процеси в організмі людини, у тому числі на стан неспецифічного та адаптивного імунітету [1, 7]. Доведено, що недостатній рівень забезпеченості вітаміном D асоціюється з ризиком розвитку гострих респіраторних вірусних інфекцій, аутоімунних (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, цукровий діабет I типу, псоріаз), серцево-судинних та онкологічних захворювань [5, 6, 9].

З огляду на це в розвинених країнах світу визначення рівня забезпеченості вітаміном D є обов'язковим при обстеженні пацієнтів із хронічною соматичною патологією.

Основним об'єктивним індикатором вітаміну D-статусу організму людини визнано транспортну форму цього вітаміну — 25-гідроксиколекальциферол (25(ОН)D), концентрація якого визначається в сироватці крові. На теперішній час прийнято вважати, що лабораторним критерієм дефіциту вітаміну D в організмі є вміст 25(ОН)D у сироватці крові нижче за 20 нг/мл, або 50 нмоль/л. Рівень 25(ОН)D у сироватці крові у межах 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л) розглядається як недостатність цього вітаміну в організмі, а рівень у межах 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) вказує на оптимальний статус вітаміну D, що повністю забезпечує потреби організму в цьому вітаміні [8, 11].

Проведені в попередні роки в ДУ «ІПАГ НАМН України» дослідження рівня 25(ОН)D у сироватці крові хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) показали, що поряд із проявами локального біля суглобового і системного остеопорозу в пацієнтів визначалось зниження забезпеченості організму вітаміном D порівняно з такою в здорових дітей [2].

**Мета** роботи — вивчити концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові дітей при різних варіантах ЮРА з урахуванням ступеня активності захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 29 дітей віком 2,5–15 років з ЮРА, серед них 10 — з олігоартритом, 12 — з поліартркулярним, 7 — із системними варіантами захворювання. У 8 хворих спостерігалась активність II–III ступеня, у 21 — I ступеня.

Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження. Для оцінки активності хвороби поряд із клінічними критеріями визначено показники ШОЕ та СРБ, а також вміст прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  і його розчинних рецепторів (ФНП-P55, ФНП-P75) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу із використанням ексклюзивних реактивів від David Wallach (Israel, Weizman Institute of Science Rehovot). Рівень 25(ОН)D — з використанням комерційного набору Vitamin D3 screening kit (Швейцарія). Вміст кальцію у сироватці та еритроцитах венозної крові — за допомогою біотестнабору (Лахема-Борно, Чехія).

Контрольними показниками були дані, отримані при обстеженні 16 здорових дітей такого ж віку, що і хворі на ЮРА діти.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дані анамнезу і преморбідного фону у хворих на ЮРА не відрізнялись від описаних у літературі [4]. Клінічна картина ЮРА в обстежених дітей характеризувалась наявністю основних синдромів захворювання: інтоксикаційного, суглобового, больового. У дітей із системним варіантом був більш виражений інтоксикаційний синдром, періодично підвищувалась температура тіла до фебрильних цифр, у 4 із 7 хворих у дебюті захворювання був суглобовий синдром; у всіх спостережених пацієнтів із системним ЮРА відмічались поліартралгія, міалгія, у патологічний процес у них залучалась ретикуло-гістіоцитарна система, що проявлялось поліаденопатією, збільшенням печінки, у 2 хворих — селезінки.

У 18 з 29 спостережених пацієнтів виявлявся помірний лейкоцитоз, у 14 хворих — анемія I–II ступеня; показники ШОЕ в обстежених дітей з ЮРА коливались у межах 12–28 мл/год. У всіх хворих спостерігалась дис-

протеїнемія за рахунок збільшення  $\alpha_1$   $\alpha_2$  та  $\gamma$  фракції глобулінів і підвищення концентрації СРБ у сироватці крові.

Вміст ФНП- $\alpha$  в крові хворих дітей був підвищеним порівняно з показниками здорових.

У пацієнтів із високим ступенем активності захворювання відмічалось достовірне підвищення вмісту рецепторів ФНП у крові.

Найбільш високі значення показників вмісту в сироватці крові ФНП- $\alpha$  ( $26,31 \pm 7,88$  нг/мл) та розчинних рецепторів ФНП-Р55 ( $1,84 \pm 0,21$  нг/мл) і ФНП-Р75 ( $3,2 \pm 0,32$  нг/мл) були притаманні дітям із системним і поліартикулярним варіантами ЮРА з активністю ревматоїдного процесу II та III ступеня.

Вміст ФНП- $\alpha$  в крові здорових дітей становив  $7,55 \pm 1,16$  нг/мл, ФНП-Р55 —  $0,76 \pm 0,03$  нг/мл, ФНП-Р75 —  $2,10 \pm 0,09$  нг/мл.

Достовірного взаємозв'язку вмісту ФНП та його розчинних рецепторів в крові обстежених дітей з клінічними варіантами захворювання та його тривалістю не виявлено.

У всіх обстежених дітей мало місце збіднення організму кальцієм і недостатність вітаміну Д, насамперед у дітей з системним варіантом ЮРА та активністю захворювання II–III ступеня. Середній рівень кальцію в сироватці крові при системному варіанті ЮРА II–III ступеня активності дорівнював  $2,09 \pm 0,05$  ммоль, при поліартикулярному та олігоартикулярному варіантах — відповідно  $2,16 \pm 0,03$  ммоль/л і  $2,19 \pm 0,03$  ммоль/л проти  $2,51 \pm 0,05$  ммоль/л у здорових дітей.

Вміст внутрішньоклітинного кальцію за показниками його в еритроцитах у вищезазначених хворих дітей знижувався відповідно до  $0,95 \pm 0,03$  та  $0,98 \pm 0,2$  і  $1,01 \pm 0,05$  ммоль/л суспензії еритроцитів, що вірогідно відрізнялось від показника здорових дітей ( $1,18 \pm 0,03$  ммоль/л суспензії еритроцитів крові,  $P < 0,05$ ).

Рівень 25(ОН)Д у крові дітей при ЮРА становив  $28,07 \pm 1,8$  нг/мл проти  $49,98 \pm 3,1$  нг/мл. Найбільш низькі

середні показники вмісту 25(ОН)Д у крові спостерігались у дітей з системним варіантом ЮРА при активності захворювання II–III ступеня і були на межі дефіциту його в організмі  $20,20$  нг/мл.

У дітей з полі- та олігоартикулярним варіантами клінічного перебігу ЮРА вміст 25(ОН)Д у крові був дещо вищим ( $30,42 \pm 2,93$  нг/мл), ( $33,58 \pm 2,61$  нг/мл), ніж у здорових дітей ( $49,98 \pm 3,11$  нг/мл), і відповідав нижнім показникам норми, що можна пояснити тим, що більшість хворих цієї групи мали низьку (I ступеня) активність захворювання і були обстежені наприкінці літа (серпень і протягом осені).

Результати проведених досліджень співпадають із даними літератури про знижений вміст 25(ОН)Д у сироватці крові пацієнтів з ЮРА і обернено пропорційний його зв'язок із показниками активності хвороби [10].

## Висновки

У хворих на ЮРА дітей спостерігається зниження забезпеченості організму вітаміном Д порівняно зі здоровими дітьми. Враховуючи важливе значення вітаміну Д у регуляції імунної відповіді організму, вплив цього вітаміну на моноцитарно-макрофагальну ланку імунітету, Т і В-лімфоцити, що проявляється регуляцією їх проліферації, дозрівання, активації та продукції про- і протизапальних цитокінів, а також з огляду на особливості імунopatологічних механізмів розвитку ЮРА [3], доцільно призначати хворим дітям препарати вітаміну Д з метою нормалізації рівня 25(ОН)Д у сироватці крові одночасно з проведенням медикаментозної терапії протизапальними і базисними препаратами. Така корекція вітамін D-статусу у хворих на ЮРА сприятиме підвищенню ефективності лікування, збільшенню тривалості ремісії та зменшенню частоти загострень суглобового синдрому і рецидивів захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вітамин D и его роль в обеспечении здоровья детей и беременных женщин / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Л.И. Омельченко, Л.И. Апуховская. — Киев, 2005. — 229 с.
2. Дефицит витамина D и нарушения кальциевого гомеостаза при остеопорозе у детей, больных ревматоидным артритом / Л.И. Омельченко, И.В. Дудка, Л.И. Апуховская [и др.] // Материалы II Укр. науч.-практ. конференции ревматологов. — Львов, 1997. — С. 37–39.
3. Омельченко Л.И. Имунopatологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей / Л.И. Омельченко, О.А. Ошлянська, В.П. Чернишов // Современная педиатрия. — 2011. — № 1. — С. 135–142.
4. Ревматоидный артрит у детей современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения / под ред. Е.М. Лукьяновой, Л.И. Омельченко. — Киев: Книга плюс, 2002. — 176 с.
5. Aranow C. Vitamin D and the immune system / C. Aranow // J. Investig. Med. — 2011. — Vol. 59. — P. 881–886.
6. Bell D.S. Protean manifestations of vitamin deficiency < part 2 deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermatopathies, insulin resistans and type 2 diabetes / D.S. Bell // South. Med. S. — 2011. — Vol. 104, № 5. — P. 335–339.
7. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity / M. Hewison // Vitam. Horm. — 2011. — Vol. 86. — P. 23–62.
8. Holick M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences / M.F. Holick // The Journal of Nutrition. — 2005. — Vol. 135, № 11. — P. 2739–2748.
9. Patel R. Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: mechanisms, manifestations, and management / R. Patel, A.A. Rizvi // South. Med. S. — 2011. — Vol. 104, № 5. — P. 325–330.
10. Sen D. Vitamin D in rheumatoid arthritis: panacef or placebo? / D. Sen, P. Ranganathan // Discov. Med. — 2012. — Vol. 14, № 78. — P. 311–319.
11. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application / M.F. Holick // Ann. Epidemiol. — 2009. — Vol. 19, № 2. — P. 73–78.

### Содержание 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови детей с ювенильным ревматоидным артритом

Т.А. Людвик

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

**Цель** — изучить концентрацию 25-гидрооксихолекальциферола в сыворотке крови у детей при разных вариантах ювенильного ревматоидного артрита с учетом степени активности заболевания.

**Пациенты и методы.** Обследованы 29 детей в возрасте 2,5–15 лет с данной патологией. Всем больным проведено общеклиническое обследование. Для оценки активности болезни наряду с клиническими критериями определены показатели СОЭ и СРБ, а также содержащее прозапального цитокина ФНП- $\alpha$  и его растворимых рецепторов (ФНП-Р55, ФНП-Р75) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием

эксклюзивных реактивов от David Wallach (Israel, Weizman Institute of Science Rehovot). Уровень 25-гидрооксихолекальциферола — с использованием коммерческого набора Vitamin D3 screening kit (Швейцария). Содержимое кальция в сыворотке и эритроцитах венозной крови — с помощью биотестнабора (Лачема—Борно, Чехия). Контрольными показателями были данные, полученные при обследовании 16 здоровых детей такого же возраста, что и больные дети.

**Результаты.** Показано, что содержание 25-гидрооксихолекальциферола в крови больных значительно ниже, чем у здоровых детей. При системном варианте ювенильного ревматоидного артрита показатели 25-гидрооксихолекальциферола в крови снижаются до уровней, наблюдаемых при дефиците этого витамина в организме.

**Выводы.** Больным детям целесообразно назначать препараты витамина D с целью нормализации уровня 25-гидрооксихолекальциферола в сыворотке крови одновременно с проведением медикаментозной терапии противовоспалительными и базисными препаратами. Такая коррекция витамин D-статуса у больных ювенильным ревматоидным артритом будет способствовать повышению эффективности лечения, увеличению длительности ремиссии и уменьшению частоты обострений суставного синдрома и рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, дети, 25-гидрооксикальциферол.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):63-65;doi10.15574/PP.2015.63.63

**The containing of 25-hydroxy-calciferol in the blood serum of children with juvenile rheumatoid arthritis**

*T.A. Ludvik*

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

**Objective:** to study the concentration of 25-hydroxy-calciferol in the blood serum of children with various forms of juvenile rheumatoid arthritis according to the degree of disease activity.

**Patients and methods.** A total of 29 children in the age 2,5–15 years with such pathology were under observation. All patients underwent general clinical examination. For assessment of the activity of the disease, along with clinical criteria were determined the ESR and CRP indexes; containing of proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$  and its soluble receptors (TNF-P55, TNF-P75) in the blood serum by the use of enzyme immunoassay using exclusive reagents from David Wallach (Israel, Weizman Institute of Science Rehovot). A level of 25-hydroxy-calciferol was examined with the use of a commercial Vitamin D3 screening kit (Switzerland). The content of calcium in the serum and red blood was examined with the use of biotest kit- via (Lachema-Borno, Czech Republic). Benchmarks were data obtained during the examination of 16 healthy children of the same age as sick children.

**Results.** It is shown that the content of 25-hydroxy-calciferol in the blood of patients considerably lower than in healthy children. During the systemic form of juvenile rheumatoid arthritis the content of 25-hydroxy-calciferol in the blood are reduced to the levels of observed deficiency of this vitamin in the body.

**Conclusions.** It is advisable to administrate vitamin D to such patients for normalizing of the level of 25-hydroxy-calciferol in the blood serum in conjunction with the anti-inflammatory and basic preparations. Such a correction of vitamin D-status of patients with juvenile rheumatoid arthritis will contribute to the effectiveness of treatment, increase the duration of remission and reduce the frequency of exacerbations of articular syndrome and relapse of the disease.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, children, 25-hydroxy-calciferol.

**Сведения об авторах:**

**Людвик Татьяна Анатольевна** — к.мед.н., ст.н.сотр. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 483-61-75.

Статья поступила в редакцию 01.07.2015 г.

**НОВОСТИ**

**Создан тест для выявления вирусов в крови человека**

Новый тест, получивший название ViroCap, можно использовать не только для подтверждения предварительного диагноза. Он находит и идентифицирует даже те вирусы, о присутствии которых в организме пациента ранее не было известно. Преимуществом также является высокая чувствительность — тест способен «увидеть» вирусы, присутствующие в крови в очень малой концентрации. В состав ViroCa входят фрагменты ДНК и РНК, присутствующие у вирусов из 34 различных семейств, поражающих как людей, так и животных.

Для проверки эффективности нового диагностического инструмента ученые проанализировали образцы крови с помощью стандартных методов и с использованием своего изобретения. Новый тест помог выявить на 7 вирусов больше, чем традиционные лабораторные методы.

Однако, авторы подчеркивают, что говорить об использовании нового теста в клиниках пока преждевременно, для этого требуется проведение более обширных исследований, подтверждающих безопасность и эффективность.

*Источник: med-expert.com.ua*

Л.В. Костюченко

## Алгоритм діагностики та медичного супроводу хворих на синдром Віскота—Олдрича

КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):66-70;doi10.15574/PP.2015.63.66

**Резюме.** Синдром Віскота—Олдрича (Wiskott—Aldrich syndrome, WAS) — це X-зчеплений, рецесивний первинний імунodefіцит з множинними дефектами гемопоетичних клітин. Ступінь тяжкості клінічної маніфестації хвороби корелює з типами мутацій, вираженістю експресії WAS-протеїну в клітинах крові та визначає показання щодо вибору та обсягу терапії. У статті викладено сучасні літературні дані щодо діагностики та лікування WAS і результати довготривалого спостереження за 8 хворими на WAS. У всіх випадках діагноз підтверджено генетичними методами, причому у 4 сім'ях виявлено нові мутації WAS-гену. У 4 хворих описано феномен природного хімеризму експресії WAS-протеїну, зумовлений наявністю реверсивних мутацій WAS-гену. Один пацієнт помер від ускладнень після трансплантації стовбурових клітин, інші отримують консервативну терапію. Наявні на даний час в Україні можливості діагностики та лікування WAS не відповідають існуючим у світі стандартам.

**Ключові слова:** синдром Віскота—Олдрича, первинний імунodefіцит, діти, трансплантація стовбурових клітин, генно-інженерна терапія.

Синдром Віскота—Олдрича (Wiskott—Aldrich syndrome, WAS; OMIM#301000) — це X-зчеплений, рецесивний первинний імунodefіцит із множинними дефектами гемопоетичних клітин, що клінічно характеризується тромбоцитопенією, екземою, рецидивними інфекціями, підвищеною схильністю до злоякісних пухлин та аутоімунних феноменів. Синдром Віскота—Олдрича зустрічається з частотою 1:250 000 живих новонароджених хлопчиків [16]. Захворювання зумовлене мутаціями гену WAS, що локалізується на Хр11.22–23 і складається з 12 екзонів, які кодують 502 амінокислоти. Описано понад 300 мутацій WAS-гену, які призводять до різних клінічних фенотипів захворювання, включаючи класичний WAS, X-зчеплену тромбоцитопенію, інтермітуючу тромбоцитопенію та нейтропенію [1, 10].

Білок Віскота—Олдрича (WAS-protein, WASP) експресується тільки в ядровісних клітинах гемопоетичної системи і є представником родини цитоскелетрегулюючих протеїнів. Білок Віскота—Олдрича відіграє виключну роль у передачі сигналу від поверхневих рецепторів клітини до актинового цитоскелету, що динамічно ним регулюється. При WAS знижується кількість або зовсім не продукується WASP. Це призводить до дефектів формування всіх клітинних структур (мікрворсин, філоподій, фагоцитарних вакуолей, подосом тощо), утворення яких залежить від цитоскелетної реорганізації актинових філаментів і порушення багатьох функцій клітин, що в нормі експресують WASP, а саме лейкоцитів та тромбоцитів [17]. Повноцінна функція актинового цитоскелету вкрай важлива вже на стадії продукції тромбоцитів мегакаріоцитами, а також для реалізації їх адгезивних, агрегаційних та інших функцій. При WAS тромбоцитогенез страждає як кількісно, так і якісно — утворюються тромбоцити малих розмірів, неповноцінні функціонально, вони легко руйнуються в селезінці. Спільним відхиленням для всіх WASP-дефіцитних лейкоцитів є порушення їх хемотаксису. Істотно порушуються і інші функції всіх популяцій лімфоцитів: зниження проліферативної відповіді, порушення формування імунологічних синапсів Т-лімфоцитів, знижена кількість В-лімфоцитів із порушенням продукції антитіл, значно ослаблена цитолітична активність NK-клітин [2, 3, 5, 6, 14, 18, 19]. WASP-дефіцитні макрофаги та дендритні клітини не здатні до формування подосом, також погіршується IgG-опосередкований фагоцитоз та відповідно порушується презентація антигенів [3, 6].

Класична клінічна триада WAS — геморагічний, інфекційний синдроми та екзема — зустрічається лише у 27%

хворих. X-зчеплена тромбоцитопенія (XLT) і нейтропенія — клінічні варіанти WAS з легким перебігом із переважанням аномалії тромбоцитів чи нейтрофілів та мінімальними імунологічними порушеннями з боку інших клітин [10, 20]. Найбільш частим та стійким симптомом WAS і XLT є тромбоцитопенія зі зменшенням розмірів тромбоцитів. Ускладнення геморагічного синдрому є частотою причиною смерті при WAS (23%). Клінічна картина імунних порушень при WAS включає IgE-залежну алергію з екземою, харчовою та медикаментозною алергією та високу схильність до тяжких і рецидивних інфекцій, аутоімунних феноменів, лімфопроліферативних захворювань. Екзема при WAS може бути різного ступеня вираженості (від легкої локалізованої до тяжких генералізованих форм), спостерігається у 81% хворих, проте не завжди є на час встановлення діагнозу [10]. Стан шкіри може істотно покращуватись при системному застосуванні антибіотиків, що свідчить про значну роль бактерійних антигенів у перебігу екземи при WAS поряд із харчовими, медикаментозними та аероалергенами. Інфекційний синдром дебютує здебільшого після тримісячного віку. Рецидивують як бактерійні, так і вірусні чи опортуністичні інфекції, з переважним ураженням дихальних шляхів, ЛОР-органів, а також у вигляді менінгітів, сепсису. Інфекції є причиною смерті 44% хворих на WAS. Частота аутоімунних феноменів є виражено збільшена серед пацієнтів із WAS і коливається у межах 22–72%, за даними різних джерел. Онкопатологія розвивається у 13–23% пацієнтів із WAS [10, 20]. Серед злоякісних новоутворень переважають лімфоми та лейкомії, що є причиною смерті 26% хворих.

Тяжкість перебігу WAS Ochs et al. [10] запропонували оцінювати за спеціальною п'ятибальною шкалою: <1 бал — інтермітуюча тромбоцитопенія з малими розмірами тромбоцитів, 1 бал — мікротромбоцитопенія з наявними чи відсутніми симптомами імунodefіциту (XLP), 2 бали — мікротромбоцитопенія з помірно чи незначно вираженими симптомами екземи та імунodefіциту (XLP), 3 бали — мікротромбоцитопенія зі стійкими, але помірно вираженими симптомами екземи та імунodefіциту, 4 бали — мікротромбоцитопенія з тяжкими симптомами екземи та імунodefіциту, 5 балів — окрім повної тяжкої картини WAS, наявні аутоімунні феномени (5A) і/або онкопатологія (5M). Ступінь тяжкості, за їх оцінками, корелює з типами мутацій, вираженістю експресії WASP у клітинах крові та допомагає прийняти рішення щодо вибору терапії. Для остаточного підтвердження діагнозу проводиться молекулярно-генетичне дослідження WAS-гену,

що, на жаль, не налагоджено в Україні, у зв'язку з чим діагностика WAS у ряді випадків є проблематичною.

Середня тривалість життя пацієнтів із WAS становить 8–20 років, згідно з різними джерелами [10, 20]. Отже, незважаючи на досягнення в діагностичному та терапевтичному супроводі даної категорії хворих, пацієнти з тяжким клінічним перебігом продовжують мати песимістичний прогноз. Ці дані підкреслюють важливість радикальних методів лікування для пацієнтів із WAS.

Основним методом лікування хворих на WAS є трансплантація алогенних стовбурових клітин (ТСК), яка має на меті ліквідацію одночасно всіх порушень гемопоєзу та відновлення імунних функцій. Донорські клітини підбирають по всіх шести локусах HLA, оскільки неповна відповідність несе високий ризик ускладнень. Дані Міжнародного Реєстру трансплантації кісткового мозку щодо вивчення ефективності ТСК при WAS, проведених у 170 хворих із цим захворюванням за період з 1968–1999 рр., показали, що п'ятирічне виживання після ТСК досягнуто у 70% хворих [9]. Найкращі результати (87% виживання) — при ТСК від HLA-ідентичного сиблінга. Еквівалентні показники ефективності при трансплантації від неродинного донора вдається досягнути лише в дітей віком до 5 років. Шанси на виживання зменшуються з віком хворого [8, 9].

Зважаючи на неоднорідність клінічного фенотипу WAS і варіабельність наслідків ТСК (які залежать передусім від віку хворого та ступеня HLA-спорідненості з донором), рішення про проведення трансплантації в кожного окремого пацієнта є досить непростим. Комбінація оцінки тяжкості клінічних симптомів та експресії WASP дає змогу провести інформативну генотип-фенотип кореляцію зі встановленням показань для проведення ранньої трансплантації в певній когорти пацієнтів. Наявність аутоімунної патології, особливо аутоімунної гемолітичної анемії чи тромбоцитопенії (менше  $20 \times 10^9/\text{л}$  після спленектомії) асоціюється з 2–3-кратним погіршенням прогнозу [8, 9, 12]. Пацієнти з оцінкою 5 за шкалою Ochs за рахунок наявності аутоімунної патології (чи онкологічних ускладнень) мають високий ризик і показання до трансплантації. Дослідження Imai et al. [4] визначають показання до проведення ТСК, оцінюючи статус пацієнтів щодо WASP-експресії. Це ретроспективне порівняння 27 WASP-позитивних і 23 WASP-негативних пацієнтів у Японії свідчить, що відсутність WASP виразно корелює з наявністю інфекцій, особливо опортуністичних. Бактеріальні інфекції спостерігалися в 4 рази частіше у WASP-негативних пацієнтів порівняно з WASP-позитивними, в той час як грибова та пневмоцистна інфекції спостерігалися лише в WASP-негативних пацієнтів. 10-річне виживання також було значно нижчим у WASP-негативних пацієнтів (17 з 23, або 76%, проти 26 з 27, або 92,3%), навіть включаючи 11 з 12 пацієнтів, які вижили після ТСК [4]. Ці дані дають змогу припустити, що пацієнти з оцінкою 3 за шкалою Ochs (рецидивні бактеріальні інфекції) або 4 (тяжкі інфекції, у тому числі опортуністичні), ймовірно, будуть WASP-негативним, а хворим з оцінкою 4 або 5 необхідно провести ТСК від найкращого можливо донора в ранньому віці, незалежно від статусу WASP. Оскільки виживання пацієнтів після ТСК від спорідненого сиблінга чи спорідненого неродинного донора в пацієнтів до 5 років є практично однаковим, маленькі WASP-негативні пацієнти з оцінкою 1 або 2, які мають спорідненого донора, також мають показання для ранньої ТСК до досягнення ними 5-річного віку.

Показання для ТСК у пацієнтів з XLT, які в більшості випадків є WASP-позитивними і, звичайно, не мають клі-

нічних проявів на оцінку 3 та вище, розроблені мало. Проте практично всі васкуліти, артрити, аутоімунні гемолітичні анемії та IgA-нефропатії наявні у WASP-позитивних пацієнтів [4]. На сьогоднішній день немає відомих біомаркерів, які могли б прогнозувати перебіг захворювання в пацієнтів із XLT. ТСК для хворих із XLT із клінічною оцінкою 1–2 та експресією WASP показана лише тим, у кого наявний донорспоріднений сиблінг, і тим, хто страждає від тяжкої трансфузійнозалежної тромбоцитопенії.

Альтернативним методом терапії, що проходить клінічні дослідження в Hannover Medical School (Німеччина), є генно-інженерна терапія WAS. Доклінічна оцінка цього методу лікування при WAS проведена багатьма лабораторіями [11]. Показано, що ретровірусний перенос гену відновлює нормальний клітинний фенотип у WASP-дефіцитних клітинах, нормалізує проліферативну відповідь В- і Т-клітин, їх здатність до синтезу IL-2, відбувається корекція функції фагоцитозу з відновленням хемотаксису та здатності до формування подосом. Клінічний етап досліджень повинен оцінити реальність, безпеку та клінічну ефективність генної терапії для лікування хворих на WAS. У листопаді 2010 р. опубліковані перші результати цього дослідження [13]. Після проведеної генної терапії спостерігалася задовільна експресія WASP на лімфоїдних, мієлоїдних клітинах і тромбоцитах. Відновлена функція Т-, В-лімфоцитів, NK-клітин та моноцитів. Клінічний стан пацієнтів значно покращився зі зникненням геморагічного синдрому, екземи, аутоімунної патології та предрисповиці до тяжких інфекцій. Загалом, генно-інженерна корекція WAS відбулася у 9 з 10 дітей, залучених у дане клінічне дослідження. Проте подальше спостереження показало, що у 7 пацієнтів розвинулись лейкемії: в 1 — гостра мієлоїдна лейкемія (AML), у 4 — Т-клітинна гостра лімфобластна лейкемія (Т-ALL), у 2 — первинна Т-ALL з вторинною AML, асоційовані з домінуванням клону з інтеграцією вірусу. Отже, дослідження показало принципову можливість виконання генотерапії при WAS, проте використання вірусних векторів пов'язане з високим ризиком розвитку лейкемії [7].

Консервативна терапія WAS включає негайне та агресивне лікування інфекцій, замісну терапію IVIG при дефіциті антитілопродукції, імуносупресивне лікування аутоімунної патології, анти-CD20 моноклональні антитіла при EBV-лімфопроліферативному захворюванні, трансфузії тромбоконцентрату та свіжозамороженої плазми тощо [11].

Власний досвід спостереження за хворими на WAS налічує 8 випадків: хлопці віком від 0,6 до 20 років, діагноз у яких встановлений на підставі типової клінічної картини хвороби та підтверджений генетичним дослідженням. Провідні клінічні ознаки WAS (тромбоцитопенія, екзема, імунодефіцит) спостерігалися у всіх обстежених хворих, причому ступінь вираженості кожної з ознак давав підстави класифікувати перебіг хвороби як тяжкий у 100% випадків (4 — 5А балів за шкалою Ochs). Інфекційний синдром у них манифестував рано (медіана 0,1 року) і характеризувався високою частотою інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів із раннім формуванням хронічних вогнищ ураження (у 87,5% хворих), тяжкими інвазивними та опортуністичними інфекціями (у 50% хворих), а також багатовогнищевістю уражень: три і більше локусів хронічних інфекцій мали усі хворі (рис. 1). У всіх хворих відмічалась не лише глибока тромбоцитопенія (медіана  $9,5 \text{ Г/л}$ , від 1 до  $140 \text{ Г/л}$ ), але й малі розміри тромбоцитів (MPV від 4,5 до  $8,0 \text{ L}$ ), що має кардинальне значення для диференціальної діагностики з іншими гематологічними

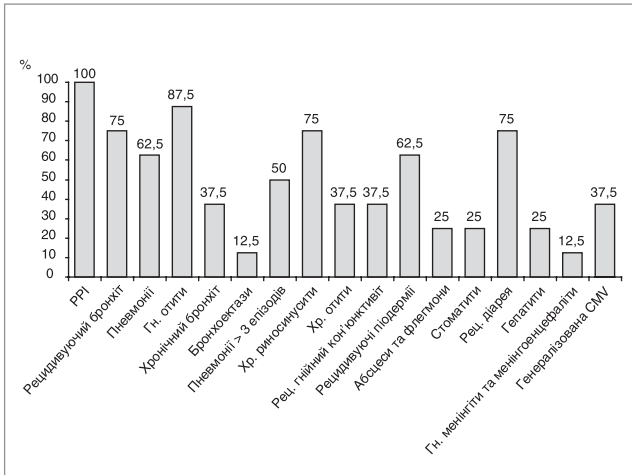


Рис. 1. Прояви інфекційного синдрому у хворих на синдром Віскота—Олдріча (n=8)

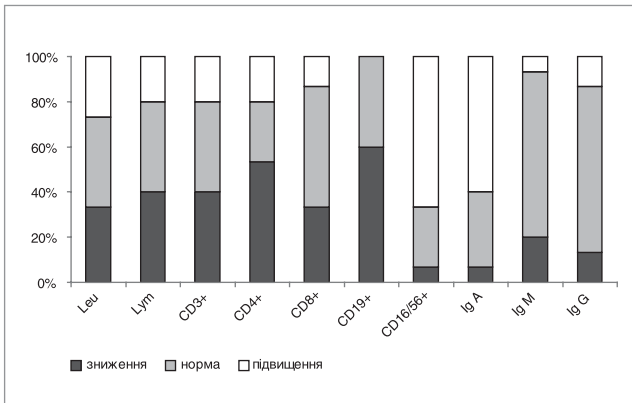


Рис. 2. Відсоток хворих на синдром Віскота—Олдріча, в яких виявлено в показниках зниження, норму та підвищення

захворюваннями. На це вказують й інші дослідники WAS [10, 20], а ми пропонуємо мікротромбоцитопенію вважати раннім лабораторним маркером цього захворювання. Проте більшості хворим початково виставлявся хибний діагноз — імунна тромбоцитопенія і призначалася імуносупресивна терапія, що значно відтермінувало встановлення діагнозу WAS.

Проведений аналіз відхилень у показниках клітинного і гуморального імунітету вказує на те, що ці дослідження не завжди інформативні у хворих на WAS (рис. 2). Зниження кількості Т- і В-лімфоцитів виявлено відповідно у 60 та 80% обстежених хворих, у 73,3% також спостерігався феномен експансії NK-клітин. У частини хворих (60%) виявлено значне підвищення рівня IgA при нормальних чи близьких до норми рівнях IgM та IgG. Отримані нами результати в пацієнтів із тяжким перебігом WAS показують, що відсутність змін у показниках клітинного і гуморального імунітету не заперечує діагноз WAS.

Вирішальне значення для діагнозу має визначення експресії WASP на поверхні клітин і/або проведення молекулярно-генетичної діагностики, що є обов'язковою умовою встановлення достеменного діагнозу WAS за критеріями ESID. Наявність мутацій WAS-гену доведена у всіх хворих. У 5 хворих із 4 сімей (у 62,5% хворих) знайдені нові, раніше неописані мутації WAS-гену: делеція с.1223–1222 del AT в 10 екзоні, делеція с.361-1\_11del 11bp+с.361–371del11bp в локусі IVS3+E4, нонсенс-мутація с.С58Т в 1 екзоні та інсерція с.645–648 ins C в 7 екзо-

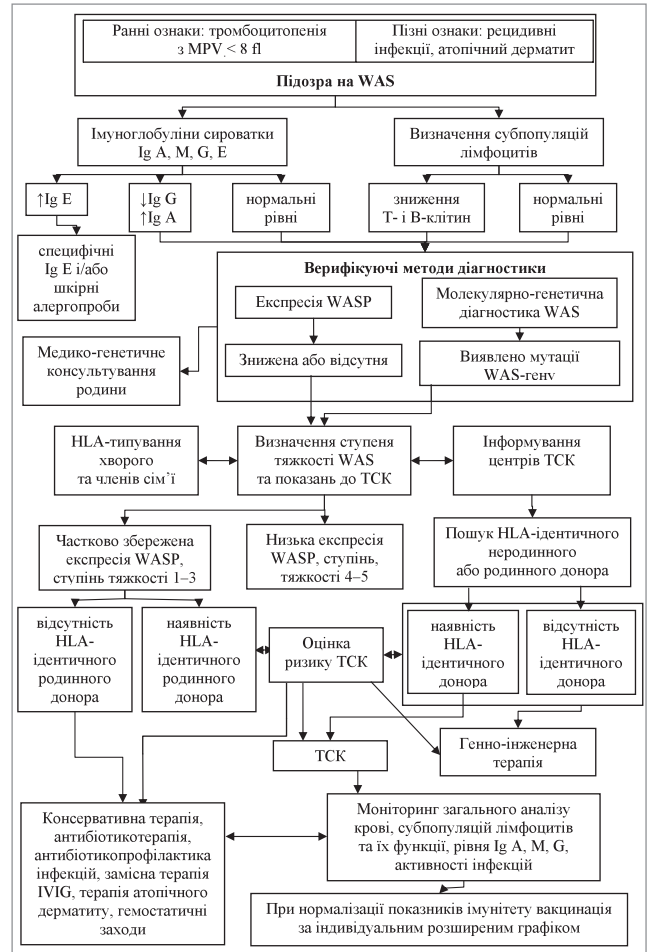


Рис. 3. Алгоритм діагностики та медичного супроводу хворих на синдром Віскота—Олдріча

ні. Також виявлено істотно більшу частку пацієнтів із феноменом природного химеризму експресії WASP (у 50% хворих проти 11%, описаних у країнах Західної Європи).

Типовий тяжкий перебіг WAS, діагностичні труднощі та проблеми лікування ілюструє наступний випадок.

Хлопчик Я.Л. народився від I вагітності, яка перебігала із загрозою викидня від 7-го тижня гестації та пре-еклампсією, і фізіологічних пологів із масою тіла 2900 г. Дебют захворювання відмічався в періоді новонародженості: у віці 5 днів госпіталізований з приводу гемоколіту та гострого респіраторного захворювання. З 4 місяців з'явився і персистував шкірно-геморагічний синдром. У 5 місяців переніс «рожисте» запалення обличчя. З 6-місячного віку з'явилися і наростали прояви atopічного дерматиту. У цей період був обстежений у гематологічному відділенні ЛОДСКЛ, де на підставі панцитопенії в аналізах крові та типових змін при дослідженні кісткового мозку (редукція еритроїдного паростка, відсутність мегакаріоцитів) була діагностована гіпопластична анемія. Отримував терапію преднізолоном 2 мг/кг/добу без ефекту, без досягнення поліпшення гематологічних показників. У подальшому спостерігалися рецидивні інфекції різної локалізації: обструктивні бронхіти, гнійні риніти, кератокон'юнктивіти, стоматити, періодонтити, реактивні лімфаденіти, з приводу чого отримував численні курси антибіотиків з досягненням нетривалих, здебільшого нестійких ремісій, значно відставав у фізичному розвитку. Відмічалася підвищена кровоточивість слизових оболо-

нок рота та носа з постійною наявністю кров'янистих домішок у слині, носовому секреті, а також періодичні тяжкі кровотечі зі слизових носа, з місць мінімальних травм слизових і шкіри, із падінням рівня гемоглобіну до 30–50 Г/л, необхідністю госпіталізації та інтенсивного гемостатичного лікування (тромбоконцентрат, свіжозаморожена плазма, неодноразові замісні гемотрансфузії).

В одnorічному віці повторно гістологічне дослідження кісткового мозку показало нормалізацію еритроїдного паростка кровотворення і виявило лише ознаки дизмегакаріоцитогенезу. Негативна динаміка показників клітинного імунітету з прогресуючим зниженням кількості Т-клітин, стійка тромбоцитопенія з низьким MPV, інші типові клінічні ознаки дали підстави клінічно діагностувати WAS. IgE 21,9 МО/л, специфічних IgE до поширених харчових алергенів в RAST-тестах не виявлено.

Молекулярно-генетичне дослідження проведене у 3-річному віці, виявлена делеція WAS-гену c.1257–1258delAT в 10 екзоні (ефект N403X494). WASP-експресія на лімфоцитах: CD3 16%, CD4 3,5%, CD8 22%, CD16 84%, CD19 2%, тобто частково збережена на НК-клітинах і різко знижена — на Т- і В-лімфоцитах.

У 3,5 року був скерований для проведення ТСК у м. Брешія (Італія). На етапі підготовки до ТСК і пошуку донора хворий отримував антибактеріальну та протівірусну профілактичну терапію, преднізолон 2 мг/кг/добу (оскільки тяжку довготривалу, резистентну до терапії анемію трактовано як гемолітичну), замісну терапію IVIG, еритромасою і тромбоконцентратом. Трансплантація була виконана у віці 4 років від неродинного HLA-ідентичного донора, проте ускладнилася реакцією трансплантат проти

господаря, у зв'язку з чим отримував агресивну імуносупресивну терапію в посттрансплантаційному періоді. Через 3 місяці після проведення ТСК хлопчик помер від генералізованої CMV-інфекції.

Отже, незважаючи на наявність вичерпної інформації щодо клінічних проявів WAS, раннє виявлення пацієнтів із WAS викликає труднощі, пов'язані з відтермінуванням у часі появи повної клінічної картини хвороби. А пізнє встановлення діагнозу погіршує прогноз при проведенні єдиної ефективної терапії — ТСК. На теперішній час немає однозначних рекомендацій і продовжуються дослідження щодо показань і протипоказань до радикальних методів терапії при WAS. На підставі наявних світових рекомендацій та власного досвіду спостереження та лікування хворих на WAS, нами розроблено алгоритм діагностики і терапевтичного супроводу пацієнтів, важливий для повного і своєчасного виявлення хворих на WAS і врятування їхнього життя (рис. 3). Лікування хворих на WAS в Україні є вкрай проблематичним, адже аlogenна трансплантація стовбурових клітин може бути проведена лише за наявності HLA-ідентичного донора. Навіть консервативні методи лікування, зокрема, замісна терапія IVIG, посиндромна терапія екземи та інфекційних проявів імунodefіциту потребує значних безперервних зусиль з боку лікаря та пацієнта і зазвичай дає лише тимчасовий ефект. Радикальне лікування WAS потребує кооперації України з країнами Євросоюзу, індивідуальної оцінки тяжкості перебігу хвороби та інших факторів (вік, наявність родинного донора, ступінь експресії WASP) для прогнозування ризиків трансплантації та природного перебігу хвороби.

## ЛІТЕРАТУРА

1. A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene / K. Beel, M.M. Cotter, J. Blatny [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2009. — Jan. — Vol. 144 (1). — P. 120–126.
2. Astrakhan A. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for homeostasis and function of invariant NKT cells / A. Astrakhan, H.D. Ochs, D.J. Rawlings // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182 (12). — P. 7370–7380.
3. Bouma G. Impaired T-cell priming in vivo resulting from dysfunction of WASp-deficient dendritic cells / G. Bouma, S. Burns, A. Thrasher // *J. Blood.* — 2007. — Vol. 110 (13). — P. 4278–4284.
4. Clinical course of patients with WASP gene mutations / K. Imai, T. Morio, Yi. Zhu [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol. 103 (2). — P. 456–464.
5. Defective Th1 cytokine gene transcription in CD4+ and CD8+ T cells from Wiskott-Aldrich syndrome patients / S. Trifari, G. Sitia, A. Aiuti [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177 (10). — P. 7451–7461.
6. Expression of Wiskott-Aldrich syndrome protein in dendritic cells regulates synapse formation and activation of naive CD8+ T cells / J. Pulecio, E. Tagliani, A. Scholer [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181 (2). — P. 1135–1142.
7. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome — long-term efficacy and genotoxicity / C.J. Braun, K. Boztug, A. Paruzynski [et al.] // *Sci Transl. Med.* — 2014. — Vol. 6 (227). — P. 227–233.
8. Long-term outcome following hematopoietic stem cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and the European Group for Blood and Marrow Transplantation / H. Ozsahin, M. Cavazzana-Calvo, L.D. Notarangelo [et al.] // *Blood.* — 2008. — Vol. 111 (1). — P. 439–445.
9. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99 / C. Antoine, S. M?ller, A. Cant [et al.] // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361 (9357). — P. 553–560.
10. Ochs H.D. The Wiskott-Aldrich syndrome / H.D. Ochs, A.J. Thrasher // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117 (4). — P. 725–738.
11. Pai S-Y. Hematopoietic Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome: Advances in Biology and Future Directions for Treatment / S-Y. Pai, L.D. Notarangelo // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* — 2010. — Vol. 30 (2). — P. 179–194.
12. Results and long-term outcome in 39 patients with Wiskott-Aldrich syndrome transplanted from HLA-matched and -mismatched donors / W. Friedrich, C. Sch?tz, A. Schulz [et al.] // *Immunol. Res.* — 2009. — Vol. 44 (1–3). — P. 18–24.
13. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome / K. Boztug, M. Schmidt, A. Schwarzer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363 (20). — P. 1918–1927.
14. The Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for the function of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells / M.H. Maillard, V. Cotta-de-Almeida, F. Takeshima [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204 (2). — P. 381–391.
15. Unrelated bone marrow transplantation with a reduced toxicity myeloablative conditioning regimen in Wiskott-Aldrich syndrome / H.J. Kang, H.Y. Shin, S.H. Ko [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 23 (1). — P. 146–148.
16. Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia [Electronic resource]. — Access mode : <http://bioinf.uta.fi/xml/idr/ff/FF71.xml?style=MB> (10.09.2011). — Title from screen.

- 
17. Wiskott—Aldrich syndrome protein and the cytoskeletal dynamics of dendritic cells / Y. Calle, H.C. Chou, A.J. Thrasher [et al.] // *J. Pathol.* — 2004. — Vol. 204 (4). — P. 460—469.
18. Wiskott—Aldrich syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis / A. Meyer—Bahlburg, S. Becker—Herman, S. Humblet—Baron [et al.] // *Blood.* — 2008. — Vol. 112 (10). — P. 4158—4169.
19. Wiskott—Aldrich syndrome protein is required for regulatory T cell homeostasis / S. Humblet—Baron, B. Sather, S. Anover [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117 (2). — P. 407—418.
20. Wiskott—Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment / H.D. Ochs, A.H. Filipovich, P. Veys [et al.] // *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* — 2008. — Vol. 15 (1 Suppl.). — P. 84—90.
- 

**Алгоритм диагностики и медицинская помощь  
больным синдромом Вискотта—Олдрича**

**Л.В. Костюченко**

КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

**Резюме.** Синдром Вискотта—Олдрича (Wiskott—Aldrich syndrome, WAS) — это X-сцепленный первичный иммунодефицит с множественными дефектами гемопоэтических клеток. Степень тяжести клинической манифестации WAS коррелирует с типами мутаций, уровнем экспрессии WAS-протеина в клетках крови и определяет показания к выбору и объему терапии. В статье изложены современные данные о диагностике и лечении WAS, а также представлены результаты долгосрочного наблюдения 8 детей с WAS. Во всех случаях диагноз подтвержден генетическими методами, при этом в 4 семьях определены новые мутации WAS-гена. У 4 больных определен феномен природного химеризма экспрессии WAS-протеина, обусловленный наличием реверсивных мутаций WAS-гена. Один пациент умер от осложнений после трансплантации стволовых клеток, остальные получают консервативную терапию. Имеющиеся в данное время в Украине возможности диагностики и лечения WAS не отвечают мировым стандартам.

**Ключевые слова:** синдром Вискотта—Олдрича, первичный иммунодефицит, дети, трансплантация стволовых клеток, генно-инженерная терапия.

---

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):66-70;doi10.15574/PP.2015.63.66

**Diagnostic algorithm and medical support  
of patients with Wiskott—Aldrich syndrome**

**L.V. Kostyuchenko**

West Ukrainian specialized children's medical center, Lviv

**Summary.** Wiskott—Aldrich syndrome (WAS) is a X-linked primary immunodeficiency characterized by multiple defects in hematopoietic cells. Severity of clinical manifestations in such patients correlates with types of mutations, degree of WAS-protein expression in the blood cells and determines the choice of therapy.

The article contains the results of long-term follow-up after children with WAS. Molecular-genetic confirmation of the diagnosis was obtained in all of the cases, at that two new types of WAS-gene mutations found in 4 of the families. In four patients the phenomenon of natural chimerism of WAS protein was detected, which is due to the presence of reverse mutations of WAS-gene. One of the patients died from complications after stem cell transplantation. The others receive conservative treatment. Currently available diagnostic and therapeutic options for WAS patients in Ukraine do not meet the international standards.

**Key words:** Wiskott—Aldrich syndrome, primary immunodeficiency, children, stem cell transplantation, gene therapy.

---

**Сведения об авторах:**

**Костюченко Лариса Васильевна** — д.мед.н., руководитель Иммунологического центра ЗУСДМЦ, КУ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270-21-91; e-mail: lkostyuchenko@ukr.net.

Статья поступила в редакцию 26.06.2015 г.



УДК 616.71:616-056.3-053.4/.5-07

А.О. Вертегел, Л.С. Овчаренко

## Вплив недостатності вітаміну Д на стан імунної системи: подвійна небезпека розвитку порушень остеогенезу в дітей, хворих на рекурентний бронхіт

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):71-74;doi10.15574/PP.2015.63.71

**Мета** — встановити забезпеченість вітаміном Д дітей, хворих на рекурентний бронхіт; дослідити вплив величини сироваткового вмісту 25(OH)D на функціонування імунної системи.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 120 дітей віком від 4 до 10 років (середній вік — 7 років 7 місяців), які були розподілені на дві групи спостереження (по 60 дітей у кожній): 1) діти, хворі на рекурентний бронхіт; 2) діти, які епізодично хворіють на гострі респіраторні захворювання.

**Результати.** У 60 (100%) дітей 1-ї групи спостерігалось зниження сироваткового рівня 25(OH)D менше 30 нг/мл (у 2-й групі — у 25 (41,7%) дітей), ( $P<0,05$ ). Показники імунної системи в дітей з рекурентним бронхітом характеризувалися підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів ( $P<0,05$ ), індексу НСТ-тест ( $P<0,05$ ), збільшення кількості CD16 ( $P<0,05$ ), CD25 ( $P<0,05$ ), сироваткової концентрації IgG ( $P<0,05$ ) та IgM ( $P<0,05$ ) на фоні зниження IgA ( $P<0,05$ ) та sIgA (слина) ( $P<0,05$ ), збільшенням вмісту в сироватці крові ІЛ-6 ( $P<0,05$ ), ФНП- $\alpha$  ( $P<0,05$ ) і ФН- $\gamma$  ( $P<0,05$ ) і зменшенням ІЛ-10 ( $P<0,05$ ), що здатне негативно відбиватися на стані кісткової тканини у вигляді посилення кісткової резорбції.

**Висновки.** Зниження в сироватці крові 25(OH)D у 100% дітей, хворих на рекурентний бронхіт, вказує на недостатню забезпеченість вітаміном Д. Даний метаболічний стан чинить складний прямий (через кальцій-фосфорний обмін) і непрямий (через імунні механізми активації кісткової резорбції) негативний вплив на процеси формування кісткової тканини.

**Ключові слова:** діти, вітамін Д, імунітет, бронхіт.

### Вступ

Захворювання органів дихання, до числа яких відносяться часті повторні (рекурентні) бронхіти (РБ), є одними з найпоширеніших патологічних станів у дітей в усьому світі [15]. Наявність у дитини даної хвороби є небезпечною як із боку можливого формування їх тяжких форм, так і розвитку різноманітних локальних і системних ускладнень, зокрема, порушень формування кісткової тканини [11].

Захворюваність дитини на РБ, за рахунок певних обмежень образу життя та частого або тривалого запального процесу, погіршує стан процесів формування кісткової тканини й створює умови для зменшення екзогенного потрапляння вітаміном Д і забезпеченості даною речовиною, що, своєю чергою, здатне спричинити дисфункції вродженого та адаптивного імунітету [3], дефекти антиген-специфічної імунної відповіді [20] з підвищенням ризику розвитку та обтяження інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, зокрема, РБ [17], утворюючи порочне коло.

З урахуванням більш частого та агресивного лікарського втручання під час терапії або профілактики даних захворювань не можна виключати й вплив остеотоксичних ефектів ятрогенного характеру. Взагалі будь-який чинник, здатний порушувати нормальну мінералізацію кісткової тканини (часте повторне запалення, погіршеності в дієті, малорухливий спосіб життя, зменшення інсоляції тощо), знижує мінеральну щільність кісток (МЩК) і вносить дисбаланс у гомеостаз, ушкоджуючи фізичний та імунно-ендокринний розвиток дитини, утворюючи системну проблему [1]. Своєчасна корекція дисбалансу метаболічного забезпечення остеогенезу ефективно запобігає його прогресуванню, при цьому чим раніше розпочата профілактика, тим краще для подальшого здоров'я дитини [2].

Таким чином, вивчення та порівняльний аналіз особливостей процесів остеогенезу у дітей, хворих на запальні захворювання органів дихання, і оптимізація методів їх своєчасного виявлення та корекції є актуальними і важливими проблемами сучасної світової та вітчизняної педіатрії, адже профілактика зниження МЩК, проведена саме в дитинстві, надає суттєві переваги в попередженні порушень кісткової системи в будь-якому віці [16].

**Мета** роботи — встановити забезпеченість вітаміном Д дітей, хворих на РБ; дослідити вплив величини сироваткового вмісту 25(OH)D на функціонування імунної системи.

### Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебувало 120 дітей віком 4–10 років, які були розподілені на дві групи спостереження (по 60 дітей у кожній): 1) діти, хворі на РБ; 2) діти, які епізодично хворіють на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Діти у групах були зібрані за віком, статтю, соціально-побутовими і географічними умовами.

Критерії відбору до 1-ї групи спостереження — рекурентний перебіг гострих бронхітів (3 і більше разів за 1 рік), відсутність алергічної патології. Враховуючи те, що, за національним протоколом, поняття «рецидивний бронхіт» формується з урахуванням захворюваності на гострі бронхіти 3 і більше разів на рік, при виявленні такої частоти бронхіальної патології вона розцінювалася як прояв рекурентного перебігу, навіть якщо даний діагноз не було встановлено. Критерії відбору до 2-ї групи спостереження — захворюваність на ГРЗ менше 6 разів на рік, відсутність хронічної соматичної та алергічної патології. Критерії виключення: вік дитини до 4 та від 10 років, наявність вроджених аномалій розвитку органів дихання (Q30-Q34); наявність муковісцидозу (E84), онкологічних захворювань, первинних імунodefіцитів.

Забезпеченість вітаміном Д3 визначалася за рівнем 25(OH)D у сироватці крові методом електрохемилюмінесцентного імуноаналізу «ECLIA» на автоматичному аналізаторі системи Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH). За нормативними показниками Міжнародного ендокринологічного товариства [9], оптимальний рівень циркулюючого 25(OH)D у сироватці крові вважався при показнику понад 30 нг/мл, «недостатність» — 21–29 нг/мл, «дефіцит» — менше 20 нг/мл.

Вивчення показників імунної системи проводилося методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+; тестом спонтанного відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), розрахунком фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоци-

**Дані дослідження вмісту 25(ОН)D у сироватці крові дітей груп спостереження**

Діапазон показника	Досліджуваний критерій			
	1-а група, n=60		2-а група, n=60	
	кількість дітей	середнє значення	кількість дітей	середнє значення
Рівень 25(ОН)D у сироватці крові не менш 30 нг/мл	0	23,8±1,5*	35 (58,3%)	27,7±3,0
Рівень 25(ОН)D у сироватці крові менше 30 нг/мл	60 (100,0%)*		25 (41,7%)	

Примітка. \* – P<0,05 (від 2-ї групи).

тозу, визначення рівня IgA, IgG, IgM у плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі за Mancini G. et al. (1965). Кількісне визначення інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-10, ІФН-γ і ФНП-α в сироватці крові, секреторного ІgA в слині проводилося методом імуноферментного аналізу на фотометрі – аналізаторі SUNRISE («TECAN») з використанням ІФА тест-систем (ЗАТ «Вектор-Бест»).

Отримані результати оброблялися за допомогою непараметричного критерію U Манна–Уїтні (при оцінці відмінності величин членів у незв'язаних парно вибірках). Для зіставлення двох вибірок за частотою ефекту використовувався кутовий критерій Фішера φ. Використання декількох критеріїв статистичного аналізу проводилося за концепцією стійкості, згідно з якою використовувалися різні методи для обробки одних і тих же даних, що найбільше відповідає реальній дійсності.

Усі дослідження здійснювалися відповідно до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях (Гельсінська Декларація, 2008), і Якісної Клінічної Практики (GCP). Від батьків досліджуваних дітей була отримана інформована згода на проведення всього комплексу обстежень.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження сироваткового рівня 25(ОН) D у дітей груп спостереження наведені в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, у всіх дітей 1-ї групи спостерігалася статистично значуще зниження сироваткового

рівня 25(ОН)D. Тобто наявність РБ у дитини була прямою вказівкою на недостатність вітаміну D3, що здатне призводити до порушень процесів кальцій-фосфорного обміну та фізіологічного остеогенезу – зменшення всмоктування кальцію та фосфору у кишечнику, реабсорбції фосфатів із сечі, залучення кальцію до кісткової тканини [18].

Водночас, зважаючи на відомий вплив вітаміну D на функціонування імунної системи [3], було важливим дослідити її показники в дітей 1-ї групи, адже в патогенезі РБ важливе місце займають імунні механізми. Дані, отримані в результаті дослідження системи імунітету в дітей груп спостереження, наведені в таблиці 2.

Показники вродженого імунітету в дітей з РБ характеризувалися підвищенням фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів за даними НСТ-тесту та його індексу. Слід зазначити, що даний ефект був непрямим свідченням паралельної активації остеокластів, адже дані клітини, разом із нейтрофілами, є похідними гранулоцитарно-макрофагального ростку кісткового мозку [14]. Тобто в дітей, хворих на РБ, збільшення індексу НСТ-тесту вказувало на збільшення активності гранулоцитарних клітин з ймовірним паралельним посиленням кісткової резорбції [5].

Виявлене збільшення числа пацієнтів 1-ї групи (порівняно з дітьми, які хворіють епізодично) з підвищенням кількості клітин, що експресують рецептор CD16+, до числа яких входять натуральні кілери і низькоафінні фагоцитуючі гранулоцити, вказувало на постійну високу активність механізмів природженого імунітету проти вірусів, які є основною причиною гострих бронхітів. Враховуючи те, що дані клітини також беруть участь у резорбції кісток скелету [6], виявлена особливість підсилює негативний вплив частого повторного запального процесу в бронхах для кісткової системи.

Під час оцінки параметрів адаптивного імунітету встановлено, що в дітей 1-ї групи мала місце тенденція до збільшення показників клітинної ланки порівняно з дітьми, які хворіли епізодично. Подібна спрямованість була здатна негативно впливати на процеси остеогенезу, безпосередньо посилюючи остеокластогенез [13] і створюючи умови для посилення кісткових втрат за рахунок посиленої кісткової резорбції.

Збоку гуморальної ланки адаптивного імунітету в дітей 1-ї групи мала місце тенденція до збільшення сироваткової концентрації IgG та IgM на фоні зниження ІgА та sІgА (слина), що є проявом частого повторного запального процесу на фоні локального імунного дисбалансу, який характеризує стан захисних процесів у дітей, хворих на РБ.

Виявлені імунні зсуви у дітей 1-ї групи обумовили необхідність дослідження в них характеру міжклітинної взаємодії в умовах гіповітамінозу D, зокрема, сироваткового вмісту цитокінів. Суперечливі факти про цитокіновий профіль дітей з частими повторними бронхітами [7]

Таблиця 2

**Показники імунної системи в дітей груп спостереження**

Показник	Вміст	
	1-а група	2-а група
Фагоцитарний індекс	58,6±4,8	62,7±5,1
Фагоцитарне число	5,8±0,4	6,0±0,3
НСТ-тест (спонтанний)	31,2±3,1*	24,2±3,6
Індекс НСТ-тесту	0,9±0,2*	0,5±0,2
CD3 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,71±0,22	1,43±0,28
CD4 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,24±0,16	0,93±0,19
CD8 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,01±0,15	0,73±0,14
CD16 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	0,70±0,21*	0,47±0,17
CD19 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,1±0,20	0,83±0,17
CD25 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	0,69±0,14*	0,41±0,09
IgG, (г/л)	9,33±0,38*	8,40±0,46
IgA, (г/л)	0,69±0,11*	1,05±0,08
sIgA (слина), (г/л)	1,37±0,11*	1,91±0,10
IgM, (г/л)	1,39±0,26*	0,99±0,21
ІЛ-6, пг/мл	0,26±0,05*	0,24±0,02
ІЛ-10, пг/мл	0,96±0,09*	1,12±0,05
ФНП-α, пг/мл	2,88±0,12*	2,61±0,13
ІФН-γ, пг/мл	3,75±0,17*	3,40±0,10

Примітка. \* – P<0,05 (від групи 2).

послужили підставою для дослідження субстанцій, що мають різноспрямовану дію на Th1- і Th2-вектори імунітету і здатні впливати на процеси остеокластогенезу, стимулюючи або пригнічуючи його [13].

Встановлений рівень цитокінів у хворих на РБ дітей був відображенням тривалого запального процесу в бронхах [4]. Так, була виявлена активація прозапальних імунних реакцій у вигляді достовірного збільшення середніх величин вмісту ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  в сироватці крові і зменшення ІЛ-10, що здатне негативно відбиватися на стані кісткової тканини [8] у вигляді посилення процесів кісткової резорбції [10].

Враховуючи те, що ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  патофізіологічно посилюють деструкцію кісткової тканини при запаленні, а ІФН- $\gamma$  здатний пригнічувати остеокластогенез і має захисний ефект щодо кісткової деструкції [19], виявлені зміни рівнів цитокінів у 1-ї групи були негативними для нормального формування скелету.

Отже, більшість встановлених імунологічних зсувів у дітей з РБ сприяла порушенню фізіологічних процесів остеогенезу. Але, зважаючи, що всі пацієнти 1-ї групи мали недостатність вітаміну Д, який бере активну участь у функціонуванні системи імунітету [3], вплив встановлених зсувів параметрів імунітету на остеогенез мав більш складний характер.

Так, за результатами сучасних світових досліджень відомо, що за недостатності вітаміну Д3 спостерігається збільшення фагоцитарної активності нейтрофілів, кількості CD16 та CD25, активація прозапальних Т-клітинних імунних реакцій з посиленням продукції та сироваткового вмісту Th1-цитокінів, підвищення сироваткового вмісту ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 на фоні зниження продукції та сироваткового вмісту ІЛ-10 [19]. Тобто в умовах гіповітамінозу Д мають місце ті ж самі зсуви імунологічних показників, що ми зареєстрували в дітей, хворих на РБ.

Перелічені імунні зміни, своєю чергою, самі по собі мають негативний вплив на процеси остеогенезу у вигляді

ді підвищення резорбції мінерального матриксу кісткової тканини, пригнічення синтезу остеобластів, підвищення синтезу та активації остеокластів, підвищення резорбції колагенового матриксу кісткової тканини [12].

Отже, слід зазначити, що вплив імунологічних порушень при РБ у комбінації з недостатністю вітаміну Д обумовлює складний патогенез формування кісткових порушень у дітей, хворих на РБ. Він полягає не тільки в безпосередньому впливі недостатності вітаміну Д та імунних зсувів на остеогенез, але й у реалізації тих ефектів гіповітамінозу Д, що налаштовують імунорегуляторний потенціал дитини на посилення запального процесу з подальшими розладами кісткового метаболізму, переважно у вигляді підвищеної резорбції.

Своєчасне запобігання розладів становлення кісткової системи в дітей, хворих на РБ, потребує додаткової корекції вітамінної забезпеченості [2], навіть незважаючи на можливу відсутність клінічних ознак дефіциту вітаміну Д, що на даний час не вважається показником благополуччя в дітей віком до 12 років [9].

## Висновки

Зниження в сироватці крові 25(OH)D у 100% дітей, хворих на РБ, вказує на недостатню забезпеченість вітаміном Д. Даний метаболічний стан чинить складний прямий (через кальцій-фосфорний обмін) і непрямий (через імунні механізми активації кісткової резорбції) негативний вплив на процеси формування кісткової тканини. У цій ситуації остеотоксичні імунологічні зсуви обумовлені як безпосередньо патологічним процесом у бронхіальному дереві (часте повторне запалення), так і імунорегуляторними ефектами недостатності вітаміну Д3 у вигляді посилення прозапального вектору вроджених та адаптивних імунних реакцій. Дану особливість потрібно враховувати в процесі реабілітації хворих на РБ дітей та для проведення ефективної імунопрофілактики підвищеної захворюваності та її ймовірних ускладнень із боку кісткової системи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив вітамін-Д-дефіцитних станів на фізичну працездатність дітей молодшого шкільного віку / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, Ю.А. Маковкіна, О.В. Ониськова // Перинатологія і педіатрія. — 2011. — № 2 (46). — С. 46—49.
2. Квашніна Л.В. Застосування вітаміну D та його препаратів у сучасній педіатрії / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, О.В. Ониськова // Современная педіатрія. — 2011. — № 6 (40). — С. 68—72.
3. Квашніна Л.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей / Л.В. Квашніна // Здоровье ребенка. — 2013. — № 7. — С. 134—139.
4. Юлиш Е.И. Клинико-иммунологическая эффективность лечения рекуррентных обструктивных бронхитов у детей раннего возраста / Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко // Перинатологія і педіатрія. — 2010. — № 2 (42). — С. 102—107.
5. A novel ex vivo culture model for inflammatory bone destruction / A.J. Sloan, S.Y. Taylor, E.L. Smith [et al.] // J. Dent. Res. — 2013. — Vol. 92 (8). — P. 728—734.
6. Carrega P. Natural killer cell distribution and trafficking in human tissues / P. Carrega, G. Ferlazzo // Front. Immunol. — 2012. — Vol. 29 (3). — P. 347.
7. Decreased Innate Immune Cytokine Responses Correlate With Disease Severity in Children With Respiratory Syncytial Virus and Human Rhinovirus Bronchiolitis / C. Garcia, A. Soriano-Fallas, J. Lozano [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2012. — Vol. 31 (1). — P. 86—89.
8. Effect of the cytokine levels in serum on osteosarcoma. / H. Xiao, L. Chen, G. Luo [et al.] // Tumour. Biol. — 2014. — Vol. 35 (2). — P. 1023—1028.
9. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2011. — Vol. 96 (7). — P. 1911—1930.
10. Gillespie M.T. Commentary: Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function / M.T. Gillespie // Arthritis Res. Ther. — 2007. — Vol. 9. — P. 103—105.
11. Inhaled corticosteroids and bone mineral density at school age: a follow-up study after early childhood wheezing / V.H. Sidoroff, M.K. Ylisen, L.M. Kruger [et al.] // Pediatr. Pulmonol. — 2015. — Vol. 50 (1). — P. 1—7.
12. Nakashima T. Osteoclast biology and osteoimmunology / T. Nakashima // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 17—25.
13. Okamoto K. Regulation of bone by the adaptive immune system in arthritis / K. Okamoto, H. Takayanagi // Arthritis Res. Ther. — 2011. — Vol. 13 (3). — P. 219.
14. Periarticular bone loss in antigen-induced arthritis / C. Engdahl, C. Lindholm, A. Stubelius [et al.] // Arthritis Rheum. — 2013. — Vol. 65 (11). — P. 2857—2865.
15. Pulmonary function and incident bronchitis and asthma in children: a community-based prospective cohort study / Y.L. Lee,

- B.F. Hwang, Y.A. Chen [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (3). — P. e32477.
16. Rauch F. The dynamics of bone structure development during pubertal growth / F. Rauch // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. — 2012. — Vol. 12 (1). — P. 1—6.
17. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children / Y. Inamo, M. Hasegawa, K. Saito [et al.] // Pediatrics International. — 2011. — Vol. 53 (2). — P. 199—201.
18. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health / A. Cranney, H. A. Weiler, S. O'Donnell, L. Puil // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 88. — P. 513S—519S.
19. Takayanagi H. Osteoimmunology in 2014: Two-faced immunology-from osteogenesis to bone resorption / H. Takayanagi // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015. — Vol. 11 (2). — P. 74—76.
20. Turk N. Prevalent hypovitaminosis D in Crohn's disease correlates highly with mediators of osteoimmunology / N. Turk, Z. Turk // Clin. Invest Med. — 2014. — Vol. 37 (3). — P. 21382.

**Влияние недостаточности витамина Д на состояние иммунной системы: двойная опасность развития нарушений остеогенеза у детей с рекуррентным бронхитом**

**А.А. Вертегел, Л.С. Овчаренко**

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

**Цель** — определить обеспеченность витамином Д детей, страдающих рекуррентным бронхитом; исследовать влияние величины сывороточного содержания 25(OH)D на функционирование иммунной системы.

**Пациенты и методы.** Обследовано 120 детей в возрасте от 4 до 10 лет (средний возраст — 7 лет 7 месяцев), которые были разделены на две группы наблюдения (по 60 детей в каждой): 1) дети, больные рекуррентным бронхитом; 2) дети, эпизодически болеющие острыми респираторными заболеваниями.

**Результаты.** У 60 (100%) детей 1-й группы наблюдалось снижение сывороточного уровня 25(OH)D менее 30 нг/мл (в 2-й группе — у 25 (41,7%) детей), ( $P<0,05$ ). Показатели иммунной системы у детей с рекуррентным бронхитом характеризовались повышением фагоцитарной активности нейтрофилов ( $P<0,05$ ), индекса НСТ-теста ( $P<0,05$ ), увеличением количества CD16 ( $P<0,05$ ), CD25 ( $P<0,05$ ), концентрации в сыворотке крови IgG ( $P<0,05$ ) и IgM ( $P<0,05$ ) на фоне снижения IgA ( $P<0,05$ ) и sIgA (слюна) ( $P<0,05$ ), увеличением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 ( $P<0,05$ ), ФНО- $\alpha$  ( $P<0,05$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $P<0,05$ ) и уменьшением ИЛ-10 ( $P<0,05$ ), что способно негативно отражаться на состоянии костной ткани в виде усиления костной резорбции.

**Выводы.** Снижение в сыворотке крови 25(OH)D у 100% детей с рекуррентным бронхитом указывает на недостаточную обеспеченность витамином Д. Данное метаболическое состояние оказывает сложное прямое (через кальций-фосфорный обмен) и непрямое (через иммунные механизмы активации костной резорбции) негативное влияние на процессы формирования костной ткани.

**Ключевые слова:** дети, витамин Д, иммунитет, бронхит.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):71-74;doi10.15574/PP.2015.63.71

**Influence of vitamin d on the immune system: double jeopardy of development of osteogenesis disorders in children with recurrent bronchitis**

**A.A. Vertegel, L.S. Ovcharenko**

SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhya, Ukraine

**Purpose** — to establish of vitamin D sufficiency in children with recurrent bronchitis, and study the impact of 25(OH)D serum level on the immune system functioning.

**Patients and methods.** The study involved 120 children aged 4 to 10 years (mean age — 7 years 7 months), who were divided into two groups (60 children each): 1) children with recurrent bronchitis; 2) children, occasionally ill with upper respiratory tract infections.

**Results.** In 60 children with RB (100%) have a decrease 25(OH)D serum level less than 30 ng/mL (group 2 — in 25 (41.7%) children), ( $P<0,05$ ). Indicators of the immune system in children with recurrent bronchitis showed an increase of neutrophils phagocytic activity ( $P<0,05$ ), the NST-test index ( $P<0,05$ ), increase of CD16 ( $P<0,05$ ), CD25 ( $P<0,05$ ) in the blood, serum IgG ( $P<0,05$ ) and IgM ( $P<0,05$ ) due to lower of serum IgA ( $P<0,05$ ) and saliva sIgA ( $P<0,05$ ), the increase of serum IL-6 ( $P<0,05$ ), TNF- $\alpha$  ( $P<0,05$ ), IFN- $\gamma$  ( $P<0,05$ ) and a decrease of IL-10 ( $P<0,05$ ), that could negatively affect the condition of bone tissue in the form of strengthening bone resorption.

**Conclusions.** The decrease of 25(OH)D serum level in 100% of children with recurrent bronchitis describes the presence of vitamin D insufficient. This complex metabolic state has a direct (through the calcium-phosphorus metabolism) and indirect (via activation of immune mechanisms of bone resorption) negative impact on bone formation processes.

**Key words:** children, vitamin D, immunity, bronchitis.

**Сведения об авторах:**

**Вертегел Андрей Александрович** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б. Винтера, 20; тел. (0612) 961670.

**Овчаренко Леонид Сергеевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б. Винтера, 20; тел. (0612) 961670.

Статья поступила в редакцию 07.05.2015 г.

УДК 616-056.3-053.2-092:577.118

Л.О. Левадна

## Роль макроелементів у механізмах імунної відповіді при алергічній патології в дітей

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):75-79;doi10.15574/PP.2015.63.75

**Мета** — дослідити рівні Ca, P, Mg та імуноглобулінів у сироватці крові дітей при алергічних захворюваннях та їх кореляційні зв'язки.**Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів обстеження 125 дітей віком від 6 місяців до 3 років з алергічною патологією. 75 дітей (основна група) були з донозологічними проявами (алергічною схильністю), 25 дітей (група порівняння) мали діагностований atopічний дерматит, 25 дітей (група контролю) склали здорові діти. В усіх хворих досліджено рівні макроелементів у сироватці крові (P, Ca, Mg) та здійснено імунологічне дослідження (IgA, IgG, IgE, IL-4).**Результати.** Встановлено, що в дітей як з алергічною схильністю, так і з atopічним дерматитом Mg, P та Ca сироватки крові не перевищували норму. При порівнянні рівня Mg у сироватці крові дітей, що мають прояви atopічного дерматиту, з групою контролю виявлено знижений вміст Mg у сироватці крові в дітей з atopічним дерматитом (різниця достовірна,  $p < 0,005$ ) та дещо знижений у дітей з алергічною схильністю (різниця достовірна,  $p < 0,05$ ). Рівень P у сироватці крові в дітей з алергічною схильністю ( $p < 0,005$ ) та у дітей з atopічним дерматитом ( $p < 0,05$ ) був достовірно вищим, ніж у здорових дітей, при цьому в дітей основної групи він був вірогідно вищим ( $p < 0,005$ ), ніж у дітей з atopічним дерматитом. Отже, у дітей з atopічним генотипом спостерігалася односпрямованість змін рівнів Mg і P у крові дітей з алергічною схильністю і при реалізації схильності в алергічне захворювання. На відміну від Mg і P, у дітей з алергічною схильністю не відмічався зсув рівня загального Ca крові порівняно зі здоровими дітьми ( $p > 0,05$ ). Проведені дослідження виявили прямі кореляційні співвідношення між рівнем P, Ca та рівнем загального IgE та IL-4, а також зворотний кореляційний зв'язок між рівнем Mg та імунологічними показниками і їх динаміку в дітей з алергічною спадковою схильністю, як на донозологічному етапі, так і при atopічному дерматиті, що вказало на участь перелічених чинників в усіх фазах алергічного запалення.**Висновки.** Доцільним є проведення корекції макроелементарного гомеостазу, передусім зниженого рівня Mg для запобігання трансформації схильності в захворювання.**Ключові слова:** алергія, діти, макроелементи, імунний статус.

### Вступ

Профілактика алергічних захворювань у дітей є надзвичайно актуальною проблемою педіатрії і всієї медицини, зважаючи на значне поширення алергічних захворювань і чітку тенденцію до їх зростання. В Україні за останні 5 років спостерігається тенденція до збільшення частоти алергічних захворювань у 2,5 разу. Як відомо, розвиток алергічних захворювань визначається особливостями генетично запрограмованої імунної відповіді на антиген під дією різних провокуючих факторів. Незважаючи на прогрес сучасної науки, велику увагу дослідників світу до проблеми алергічних захворювань, на сьогодні відсутня завершена та переконлива концепція патогенезу алергічних захворювань, роль різних макро- та мікроелементів у патогенетичних механізмах розвитку алергічного запалення, яка б лягла в основу розробки ефективної тактики запобігання трансформації алергічної схильності (АС) в алергічне захворювання.

Алергічні захворювання супроводжуються порушенням біоенергетичних процесів і проникністю клітинних мембран, гідролабільністю і дестабілізацією, що призводить до зниження стійкості клітинних мембран до дії шкідливих факторів, при цьому змінюється обмін біологічно активних речовин. Як свідчать дані літератури [2, 4, 6, 7], у дітей з АС спостерігається лабільність водно-сольового обміну, мають місце відхилення від норми рівнів деяких мікро- і макроелементів, однак однозначних даних щодо рівнів окремих із них при АС у дітей немає. Тому виникає необхідність уточнення рівнів цих речовин для кращого розуміння патогенетичних механізмів АС і обґрунтування належної корекції порушень обміну, зокрема, це стосується магнію (Mg), кальцію (Ca), фосфору (P), які беруть участь у регуляції сенсibilізації.

Відомо, що такі макроелементи, як Mg, Ca, P, беруть участь у всіх фазах алергічного запалення. Ще в 30-ті роки С. Naugі на препараті легень морської свинки показав, що Mg може блокувати бронхоспазм, який настає внаслідок дії гістаміну, пілокарпіну. Mg блокує скорочен-

ня гладеньких м'язів бронхів, що викликається лейкотрієном D4 і гіпокапнією, зменшує легеневу гіпертензію. Однак у хворих на передастму на фоні алергічної риносинусопатії без попереднього ураження легеневого апарату зниження Ca крові не є вірогідним, що вказує на зв'язок Ca з алергічним запаленням [1]. Mg та P активують аденілатциклазу, яка гальмує дегрануляцію тучних клітин і викликає розслаблення гладких м'язів бронхів і судин. Mg блокує секрецію гістаміну тучних клітин [8]. Недостатність Mg та P створює фон, який приводить до підвищення проникності і дезорганізації сполучної тканини. При дефіциті Mg в організмі значно зменшується інактивація гістаміну [4]. Mg та P беруть участь у синтезі Ig і альтернативному шляху активації комплементу, входять до складу пропердинової системи, контролюють фагоцитоз макрофагів, дозрівання та функцію Т-лімфоцитів. Дослідження показали, що у тварин на безмагнієвій дієті підвищується концентрація IgE, гістаміну, еозинофілів крові. Іони Ca, що дуже швидко надходять у цитоплазму імунокомпетентних клітин із внутрішньоклітинного депо та з навколишнього середовища при зв'язуванні двох молекул IgE з алергеном на поверхні цих клітин, є однією з ланок патогенезу алергічного запалення в імунопатологічних реакціях I (негайного) типу, зумовлених утворенням IgE. Отже, Mg, Ca, P беруть участь у регуляції сенсibilізації, інтенсивності патохімічної та патофізіологічної фаз алергічних реакцій негайного типу [11]. Концепція Galland L. (1994) вказує, що хронічний детермінований дефіцит Mg може бути однією з причин розвитку алергічних захворювань [3, 6, 8].

Виявлено зменшення рівня Mg у процесі сенсibilізації, у тому числі при розвитку анафілактичного шоку, та нормалізацію рівня Mg після завершення сенсibilізації. Ці зміни вказують на участь іонів Mg у перебігу основних фаз алергічного процесу [7].

Слід зазначити, що подальше вивчення ролі таких мікроелементів, як Mg, Ca, P, у крові дітей з АС та алергічними захворюваннями є перспективним, також є доціль-

Таблиця 1

**Рівень макроелементів у сироватці крові обстежених дітей (ммоль/л)**

Показник	Діти з АС (n=75)	Діти з АД (n=25)	Здорові діти (n=25)
Mg	0,840±0,01*	0,761±0,01**	0,861±0,02
P	1,61±0,21*	1,41±0,17**	1,35±0,05
Ca	2,52±0,14*	2,53±0,17*	2,52±0,05

Примітки: \* –  $p < 0,05$  різниця достовірна від групи порівняння та групи контролю; \*\* –  $p < 0,005$  різниця достовірна від групи контролю.

Таблиця 2

**Стан гуморальної ланки імунітету обстежених дітей**

Показник	Діти з АС (n=75)	Діти з АД (n=25)	Здорові діти (n=25)
IgE, МОмл/мл (N<10)	38,6±15,16*	125,03±61,08*	8,04±0,03
IgG, мг/мл (N=9,4±3,5)	7,08±0,9*	8,34±0,92*	6,1±0,92
IgA, мг/мл (N=0,8±0,5)	1,24±0,19**	0,96±0,27*	1,01±0,5
ІЛ-4	32,7±15,5*	36,14±17,45*	22,1±0,08

Примітки: \*  $p < 0,05$  – різниця достовірна між відповідними показниками в дітей з АС та в дітей з АД; \*\* –  $p > 0,05$  – різниця недостовірна між відповідними показниками в дітей з АС та здорових дітей.

ним вивчення корелятивних зв'язків між біохімічними та імунологічними показниками для кращого розуміння патогенетичних механізмів перебігу алергічного запалення і для обґрунтування реабілітаційних заходів при АС та лікуванні дітей з трансформацією АС у захворювання.

**Мета** роботи – дослідити рівні Ca, P, Mg та імуноглобулінів у сироватці крові дітей при алергічних захворюваннях та їх кореляційні зв'язки.

**Матеріали та методи дослідження**

Під нашим спостереженням знаходилося 125 дітей. Із них 75 дітей були з проявами АС (основна група), 25 дітей з atopічним дерматитом (АД), (група порівняння, створена для порівняльної оцінки біохімічних та імунологічних показників), а також 25 здорових дітей (група контролю).

Серед дітей основної групи було 38 хлопчиків і 37 дівчаток віком від 6 місяців до 3 років, з них 41 дитина – віком до 1 року, а 34 дитини – від 1 року 1 місяця до 3 років. Діти групи порівняння були віком від 1 року до 3 років.

Критерій залучення дітей до дослідження – наявність обтяженої алергічної спадковості, фенотипових малосимптомних ознак алергії. Діти в усіх групах спостереження були порівнювані за віком і соціальними умовами. Клінічний метод складався з оцінки даних анамнезу (генетичного, антенатального та постнатального). При обстеженні дітей значна увага приділялась визначенню факторів ризику, які могли спричинити розвиток алергічної патології: особливості спадковості, акушерський анамнез матері, перебіг пологів, характер вигодовування. Критерієм відбору дітей з АС були сімейна алергічна обтяженість, наявність легких транзиторних алергічних реакцій на харчові продукти, укуси комах, нестійкі випорожнення, «географічний» малюнок язика. Алергічні прояви головним чином виникали у спостережуваних дітей у перші 3 місяці. Для дітей з АД характерним був хронічний рецидивний перебіг захворювання, свербіж, сухість шкіри протягом шести тижнів, без позитивної динаміки від проведення відповідної терапії.

Визначення показників макроелементів (Mg, Ca, P) проводилось фотометричним методом. Концентрація сироваткових IgE, IgA, IgG виявлялась за методом Чиркіна В.В. у модифікації Когосової Л.С., Матвієнко Ю.О. (2000). Для визначення в сироватці крові концентрації ІЛ-4 користувалися набором ProCon ІЛ-4 (Санкт-Петербург). Основний принцип дії – двостадійний «сандвіч» ІФА.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Досліджено рівень Mg, Ca та P у сироватці крові дітей з АС (основна група) та дітей з АД (група порівняння), а

також у здорових дітей (група контролю). Результати наведено в таблиці 1.

Встановлено, що у дітей як з АС, так із АД, рівні Mg, P та Ca сироватки крові не перевищували норму.

Рівень Mg у дітей з АС був вищим, ніж у дітей з АД (різниця достовірна;  $p < 0,05$ ).

При порівнянні рівня Mg у сироватці крові дітей, що мають прояви АД, з групою контролю виявлено знижений вміст Mg у сироватці крові дітей з АД (різниця достовірна,  $p < 0,005$ ) та дещо знижений рівень Mg у дітей з АС (різниця достовірна,  $p < 0,05$ ). Рівень P у сироватці крові дітей з АС ( $p < 0,005$ ) та дітей з АД ( $p < 0,05$ ) був достовірно вищим, ніж у здорових дітей, при цьому в дітей основної групи він був вірогідно вищим ( $p < 0,005$ ), ніж у дітей з АД. Отже, у дітей з atopічним генотипом спостерігалася односпрямованість змін рівнів Mg і P у крові дітей з АС і при реалізації схильності в алергічне захворювання (АД).

На відміну від Mg і P, у дітей з АС не відмічався зсув рівня загального Ca крові порівняно зі здоровими дітьми ( $p > 0,05$ ). Так само не було вірогідної різниці між рівнями загального Ca крові дітей із маніфестацією алергічного захворювання (АД) порівняно з дітьми з АС ( $p > 0,05$ ), а також із дітьми без проявів алергії ( $p > 0,05$ ). Отримані нами дані можна, ймовірно, трактувати таким чином. Рівень загального кальцію є досить сталою величиною завдяки чіткій діяльності регулюючих систем: кальцитонін, паратгормон, кальциферол. Зміни загального рівня кальцію сироватки відбуваються переважно за рахунок змін у рівні білка, зокрема альбумінів, з якими пов'язана майже половина загального кальцію крові.

Нами досліджено рівень загального IgE, IgG, IgA та ІЛ-4 в обстежених дітей. Виявлено такі закономірності (табл. 2).

За даними таблиці 2, вміст IgA в сироватці крові дітей з АС (основної групи) та здорових дітей достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) і знаходився в межах нормальних величин, однак відмічалася тенденція ( $d < 0,05 < 0,01$ ) до підвищення його рівня. У дітей з реалізованим алергічним захворюванням (група порівняння) рівень IgA був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей основної групи та здорових дітей, що може свідчити про більш стійкі імунологічні порушення або про його транзиторний дефіцит.

Що стосується IgG, то в дітей основної групи та групи порівняння його рівень у сироватці крові був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей групи контролю, що вказало на ймовірне залучення реактивних субкласів IgG в імунокомплексні реакції в дітей з АС ще до трансформації її у захворювання [9, 10].

Таблиця 3

**Кореляційні співвідношення між біохімічними та імунологічними показниками обстежених дітей**

Показник	Діти з АС (n=75)			Діти з АД (n=25)		
	Ca	Mg	P	Ca	Mg	P
IgA	0,25	0,27	-0,18	-0,31*	-0,13*	-0,52*
IgG	0,18	0,11	-0,16	-0,1*	-0,43*	-0,39*
IgE	-0,11	-0,07	0,02	0,01*	-0,28*	0,22*
ІЛ-4	-0,12	-0,09	0,25	0,27*	-0,53*	-0,05*

Примітка: \* –  $p < 0,005$  – різниця достовірна між відповідними показниками в дітей з АС та в дітей з АД.

Загальновідомо, що IgE є маркером atopії, тому вивчення його рівня являє особливий інтерес у дітей на донозологічному етапі спостереження. Нами виявлено достовірне підвищення ( $p < 0,05$ ) рівня IgE в сироватці крові дітей з алергічною схильністю і при реалізації її в алергічне захворювання – АД. Проте в дітей з АД (група порівняння) рівень загального IgE достовірно був вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей з АС, що може свідчити про більш глибокий дисбаланс в імунній системі дітей з реалізацією АС у захворювання.

Нормальний рівень ІЛ-4 у сироватці крові здорової людини, як правило, не перевищує декілька десятків пкг/мл. Нами виявлено достовірне підвищення ( $p < 0,005$ ) рівня ІЛ-4 у сироватці крові дітей як основної групи, так і групи порівняння, щодо показників у здорових дітей. Проте в дітей з АД (група порівняння) встановлено достовірно ( $p < 0,005$ ) вищий рівень ІЛ-4 у сироватці крові, ніж у дітей з АС.

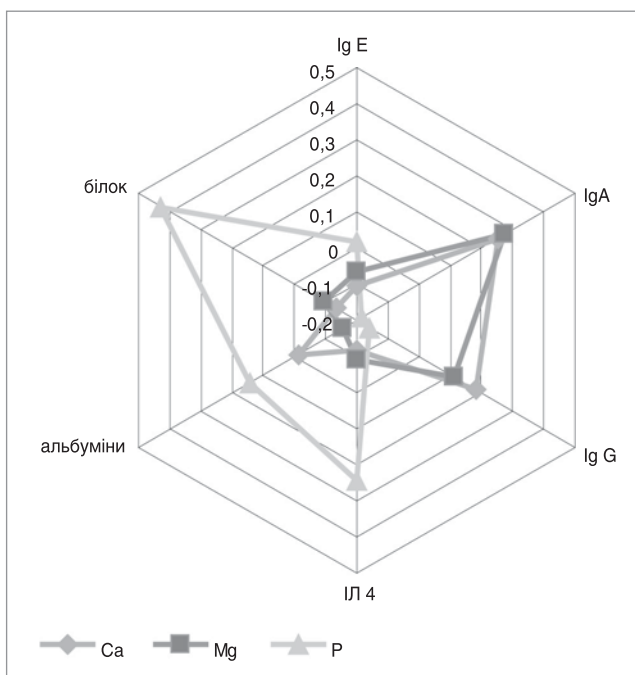
У таблиці 3 і на рисунках 1, 2 наведено кореляційні співвідношення між біохімічними та імунологічними показниками обстежених дітей.

Нами виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем Ca, Mg і рівнем sIgA, IgA, IgG у дітей з АС, що може свідчити про участь даних макроелементів в алергічному запаленні на початкових його етапах. Помірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем Ca та рівнем IgA ( $r = -0,31$ ), а також наявність зворотного помірному кореляційного зв'язку між рівнем Ca та рівнем sIgA ( $r = -0,35$ ) у дітей з реалізованим алергічним захворюванням вказав

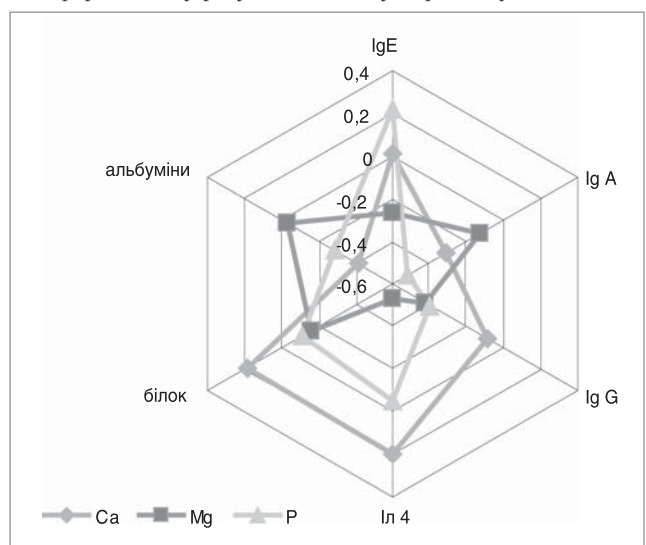
на більш глибокі порушення системного та місцевого імунітету у дітей з АД, що, можливо, пов'язано з наявністю у них хронічних вогнищ інфекції (18 дітей; 72%) та дисбіозу слизових оболонок, а також підтвердило думку інших авторів про те, що нестача Ca спричиняє розвиток дисбіозу, що, своєю чергою, знижує захисні можливості організму в умовах антигенного навантаження [2].

Наявність слабкого зворотного кореляційного зв'язку між рівнем Ca і рівнем IgE, ІЛ-4 у дітей з АС підтвердила дані літератури [2] про участь іонів Ca у зв'язуванні молекул IgE з алергеном на поверхні імунокомпетентних клітин, а недостовірність його, ймовірніше за все, вказала на нестійкі порушення імунітету в дітей з АС. Встановлено, що рівень ІЛ-4 зростав прямо пропорційно рівню Ca в дітей з реалізованим алергічним захворюванням, а наявність прямого кореляційного зв'язку між даними показниками ( $r = 0,27$ ) у дітей з АД вказала на глибокі порушення в імунній системі дітей з реалізованим алергічним захворюванням.

Аналізуючи кореляційні зв'язки між рівнем Mg та рівнем імуноглобулінів, виявлено зворотні кореляційні співвідношення між цими показниками в дітей з АД. При цьому встановлено, що при зменшенні рівня Mg у сироватці крові дітей збільшувався рівень ІЛ-4, IgG та IgE у сироватці крові. Наявність помірного ( $r = -0,43$ ) та високого ( $r = -0,53$ ) зворотного кореляційного зв'язку між цими показниками підтвердила думку інших авторів, що дефіцит Mg у діті сприяє підвищенню концентрації IgE [6, 8], а також вказує на участь іонів Mg в алергічному запаленні. Наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнем Mg та імунологічними показниками може свідчити про зниження адаптаційних можливостей у дітей з реалізованим алергічним захворюванням, тому що Mg є коферментом у регуляції синтезу кортизолу.



**Рис. 1.** Кореляційні співвідношення між імунологічними показниками дітей з алергічною схильністю



**Рис. 2.** Кореляційні співвідношення між імунологічними показниками дітей з atopічним дерматитом

Наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнем Р та імунологічними показниками у дітей зі спадковою атопією вказало на участь іонів Р в утворенні та виділенні медіаторів алергічного запалення, що співпало з думкою інших авторів [8]. Аналізуючи дані показники, виявлено достовірне їх підвищення в дітей з реалізованим алергічним захворюванням ( $p < 0,005$ ), що вказало на більш глибокі порушення в імунній системі дітей з клініко-маніфестною алергією. Наявність високого зворотного кореляційного співвідношення ( $r = -0,52$ ) між рівнем Р і рівнем IgA та помірного зворотного кореляційного зв'язку ( $r = -0,32$ ) між рівнем Р і рівнем sIgA у дітей з АД вказало на більш глибокі порушення місцевого імунітету в дітей з реалізованим алергічним захворюванням та підтвердило дані літератури [2, 5] про те, що іони Р спричиняють підвищення проникності мембран та приводять до дезорганізації сполучної тканини. Водночас, у дітей з АС така закономірність не є достовірною, що може свідчити про ще компенсовані відхилення в імунній системі.

Наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнем Mg і рівнем IgE ( $r = -0,07$ ,  $r = -0,28$ ) та прямого кореля-

ційного зв'язку між рівнем Р і рівнем IgE ( $r = 0,02$ ,  $r = 0,22$ ) у дітей як основної групи, так і групи порівняння засвідчила, що рівень IgE зростає прямо пропорційно підвищенню Р та зниженню Mg, що вказало на участь даних катіонів у синтезі IgE та дозріванні Т-лімфоцитів, а також на участь даних макроелементів у виділенні медіаторів алергічного запалення, що співпало з даними літератури [4, 6].

## Висновки

Проведені дослідження виявили прямі кореляційні співвідношення між рівнем Р, Са та рівнем загального IgE та ІЛ-4, а також зворотний кореляційний зв'язок між рівнем Mg та імунологічними показниками і їх динаміку в дітей з алергічною спадковою схильністю, як на донозологічному етапі, так і при атопічному дерматиті, що вказало на участь перелічених чинників в усіх фазах алергічного запалення.

Отже, доцільним є проведення корекції макроелементарного гомеостазу, перш за все зниженого рівня Mg для запобігання трансформації схильності в захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бурчинский С.Г. Проблемы дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции / С.Г. Бурчинский // Здоровье Украины. — 2004. — № 103. — С. 45.
2. Крылова Н.В. Роль дефицита Mg в патогенезе некоторых заболеваний верхних дыхательных путей / Н.В. Крылова // Материалы научно-практической конференции отоларингологов Северо-Запада РСФСР и выездной итоговой сессии Ленинградского НИИ по болезням уха, горла, носа и речи. — Киров, 1999. — С. 52.
3. Лифшиц В.М. Медицинские лабораторные анализы / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. — Москва: Трида—Х, 2002. — 312 с.
4. Mg и заболевания легких / Г.Б. Федосеев, А.В. Емельянов, В.А. Гончарова [и др.] // Клиническая медицина. — 2004. — № 2. — С. 13—17.
5. Рычкова Н.А. Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами / Н.А. Рычкова, И.В. Куимова, М.Ю. Денисов. — Новосибирск, 2009. — 112 с.
6. Свинцицкий А.С. Особенности электролитного обмена у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы / А.С. Свинцицкий // Врачебное дело. — 1980. — № 10. — С. 97—100.
7. Світайло О.А. Стан системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей з алергічним діатезом / О.А. Світайло // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2009. — № 6. — С. 16—18.
8. Юлиш Е.И. Роль магния в норме и при патологии / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2007. — № 5 (8). — С. 49—52.
9. Reduced secretion of Ig A to skin surface of patients with atopic dermatitis / S. Imayama, Y. Shimozone, M. Hoashi [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2011. — Vol. 94 (2). — P. 195—200.
10. Sampson H.A. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Evaluation of 113 patients / H.A. Sampson, C.C. McCaskill // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 107. — P. 669.
11. White A. Psychological profile of the atopic eczema patient / A. White, D.J. Home, G.A. Varigos // Austral J. Dermatol. — 2010. — Vol. 31. — P. 13—16.

### Роль макроэлементов в механизмах иммунного ответа при аллергической патологии у детей

Л.А. Левадная

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

**Цель** — определить уровни Са, Р, Mg и иммуноглобулинов в сыворотке крови детей при аллергических заболеваниях и их корреляционные связи.

**Пациенты и методы.** Проведен анализ результатов обследования 125 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с аллергической патологией. 75 детей (основная группа) были с донозологическими проявлениями (аллергической склонностью), 25 детей (группа сравнения) имели диагностированный атопический дерматит, 25 детей (группа контроля) составили здоровые дети. У всех больных исследованы уровни макроэлементов в сыворотке крови (Р, Са, Mg) и проведено иммунологическое исследование (IgA, IgG, IgE, ИЛ-4).

**Результаты.** Установлено, что у детей как с аллергической склонностью, так и с атопическим дерматитом Mg, Р та Са в сыворотке крови не превышали норму. При сравнении уровня Mg в сыворотке крови детей, что имеют проявления атопического дерматита, с группой контроля выявлено сниженное содержание Mg в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом (разница достоверна,  $p < 0,005$ ) и несколько сниженный уровень Mg у детей с аллергической склонностью (разница достоверна,  $p < 0,05$ ). Уровень Р в сыворотке крови у детей с аллергической склонностью ( $p < 0,005$ ) и у детей с атопическим дерматитом ( $p < 0,05$ ) был достоверно выше, чем у здоровых детей, при этом у детей основной группы он был достоверно выше ( $p < 0,005$ ), чем у детей с атопическим дерматитом. Таким образом, у детей с атопическим генотипом наблюдалась однонаправленность изменений уровней Mg и Р в крови детей с аллергической склонностью и при реализации склонности в аллергическое заболевание. В отличие от Mg и Р, у детей с аллергической склонностью не отмечалось изменений уровня общего Са крови по сравнению со здоровыми детьми ( $p > 0,05$ ). Проведенные исследования выявили прямые корреляционные соотношения между уровнем Р, Са и уровнем общего IgE и ИЛ-4, а также обратную корреляционную связь между уровнем Mg и иммунологическими показателями и их динамикой у детей, как с аллергической наследственной склонностью, так и при атопическом дерматите, что указало на участие перечисленных факторов во всех фазах аллергического воспаления.

**Выводы.** Целесообразно проведение коррекции макроэлементарного гомеостазу, прежде всего, сниженного уровня Mg для предотвращения трансформации склонности в заболевание.

**Ключевые слова:** аллергия, дети, макроэлементы, иммунный статус.



PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):75-79;doi10.15574/PP.2015.63.75

**The role of macroelements in immune response in allergic pathology in children**

*L.O. Levadna*

National Bogomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to estimate Ca, P, Mg, immunoglobulins levels in serum blood and their correlations in children with allergic diseases.

**Patients and methods.** Laboratory diagnostics has been used in investigation of children. There have been 125 children observed aged from 6 months to 3 years.

**Results.** According to the results of examination it has been found normal levels of Mg, P and Ca in serum blood in children with allergic tendency and atopic dermatitis. Decreased level of Mg in serum blood of children with atopic dermatitis (significant difference,  $p < 0.005$ ) and slightly decreased one in children with allergic tendency (significant difference,  $p < 0.05$ ) is revealed in comparison with the same levels in control group. The level of P in serum blood of children with allergic tendency ( $p < 0.005$ ) and AD ( $p < 0.05$ ) was reliably higher rather than in healthy children; at the same time this level was reliably higher among children of main group ( $p < 0.005$ ) rather than in children with atopic genotypic. By this, unidirectional changes of Mg and P in serum blood of children with allergic tendency and in case of realization of the allergic tendency into allergic disease (atopic dermatitis) are marked in children with atopic dermatitis. Unlike Mg and P levels in children with allergic tendency the level of Ca is not changed in comparison with healthy children ( $p > 0.05$ ). Fulfilled investigations have revealed direct correlations between P and Ca levels and total IgE and IL-4 and reversed correlation between Mg level and immunologic indexes and their dynamics in children with both congenital allergic tendency on pre-nosologic stage and atopic dermatitis demonstrating participating of these factors in all phases of allergic inflammation.

**Conclusion.** Taking into account everything listed, it is considered to be reasonable to make macroelementary homeostasis correction in order to prevent transformation of tendency into the disease.

**Key words:** allergy, children, microelements, immune status.

**Сведения об авторах:**

**Левадная Людмила Александровна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 17.08.2015 г.

**НОВОСТИ**

**Антибиотик будущего**

«Исследователи из фармацевтической компании Merck&Co. разработали лекарство, которое может стать первым образцом принципиально нового поколения бактерицидов», — отмечает обозреватель El Pais журналист Хавьер Сампедро. Дело в том, что бактерии становятся все невосприимчивее к традиционным антибиотикам, нужны новые средства.

Ключевую роль играют элементы генов, которые газета называет «почти волшебными»: рибопереключатели. Это пары из двух нитей РНК. Рибоперекключатель способен опознавать важнейшие молекулы (витамины, метаболиты, коэнзимы) и регулировать так называемую трансляцию РНК в протеины, что очень важно для нормальной жизни бактерий.

Традиционные антибиотики нарушают систему трансляции, при которой ДНК копируется в форме РНК, а затем уже эта РНК транслируется в последовательность аминокислот.

Новые антибиотики бьют по другой структуре — по рибоперекключателям. Джон Хау и его коллеги представили в своей статье в Nature первый прообраз таких препаратов. «Конкретно он вредит рибоперекключателю, который опознает рибофлавин — молекулу, очень важную для метаболизма бактерий», — говорится в статье.

Препарат назвали «рибоцил». Он успешно конкурирует с рибофлавином за соединение с рибоперекключателем, но блокирует трансляцию, а не запускает ее. Бактерия гибнет. Ученые надеются, что рибоцил станет первым в ряду новых антибиотиков, которым бактерии пока не научились сопротивляться.

При испытаниях на крысах рибоцил более чем в 1 тыс. раз уменьшал концентрацию бактерий, не оказывая токсического воздействия на самих животных. / El Pais

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616.-073.4-8:616.329:616.248:616.233.-002

Т.А. Грідіна<sup>1</sup>, Б.А. Тарасюк<sup>2</sup>, А.Ю. Палкін<sup>1</sup>, О.І. Кушнеров<sup>3</sup>

## Діагностична ефективність методу гідросонографії у виявленні патології верхніх відділів травного тракту в дітей з бронхіальною астмою та рецидивним бронхітом

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ, Україна  
<sup>2</sup>ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ, Україна  
<sup>3</sup>Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ, Республіка Білорусь

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):80-83;doi10.15574/PP.2015.63.80

**Мета** — довести ефективність гідросонографічного дослідження порівняно з фіброезофагогастроуденоскопією у виявленні патології верхніх відділів травного тракту.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 140 дітей віком 5–17 років (57 — з бронхіальною астмою, 52 — з рецидивним бронхітом, 31 — контрольна група). Для підтвердження надійності отриманих результатів розраховано коефіцієнт Каппа, який є статистичним показником узгодженості (взаємозв'язку) результатів ендоскопічного методу та гідросонографії.

**Результати.** Інтегральна діагностична ефективність методу гідросонографії для скринінгу та діагностики патології верхніх відділів травного тракту становила 88,1%, чутливість — 93,8%, специфічність — 83,2%. Розрахований коефіцієнт Каппа для виявлення гастроєзофагеального рефлюксу, недостатності кардії, гастропатії становив понад 0,79, що свідчить про добру та високу узгодженість результатів. Інтегральний індекс Каппа для методу гідросонографії дорівнював 0,76 (0,63–0,90).

**Висновки.** У хворих на бронхіальну астму та рецидивний бронхіт гідросонографічне дослідження верхніх відділів травного тракту може використовуватись як метод вибору для виявлення додаткових патогенетичних факторів захворювання, з метою призначення адекватної персоналізованої терапії.

**Ключові слова:** гідросонографічне дослідження, коефіцієнт Каппа, бронхіальна астма, рецидивний бронхіт, органи травлення.

### Вступ

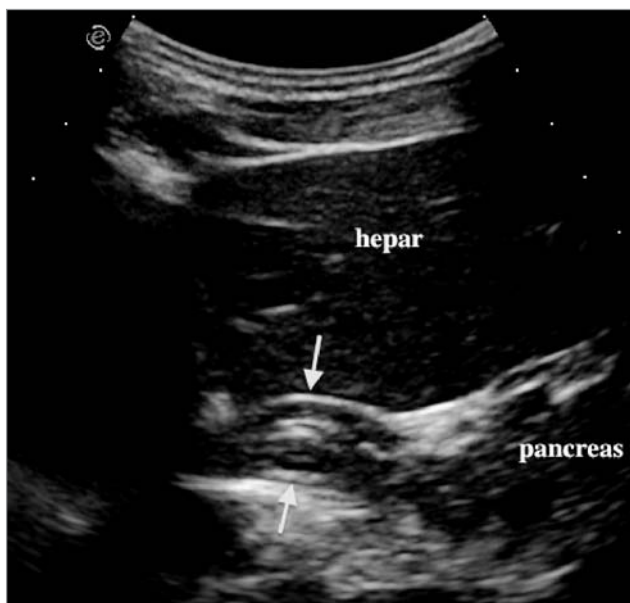
Висока частота поєднаних уражень органів дихання і травлення зумовлена не тільки тісним структурно-функціональним взаємозв'язком цих систем, але і єдністю ембріонального походження [12]. Так, серед хворих на бронхіальну астму (БА) патологія верхніх відділів травного тракту визначається у 73,9% випадків [3]. Водночас, поширеність гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) у хворих на астму становить 34–89% у дорослих пацієнтів та 50–60% у дітей, а при неконтрольованому перебігу БА в дітей сягає 75% [8, 9, 11]. Загальновідомо, що між захворюваннями бронхолегеневої системи і ГЕР існує взаємовплив щодо перебігу. На сьогоднішній день не викликає сумнівів той факт, що наявність ГЕР є однією з причин виникнення рецидивних захворювань дихальної системи. Крім того, за дослідженнями, проведеними Чучаліним О.Г., Бурковим С.Г., Harding SM. та іншими [1, 5, 9, 10], ГЕР може не лише посилювати обструктивний синдром, але й виступати безпосереднім тригером нападів БА і бути одним із факторів неконтрольованої БА як у дорослих, так і в дітей. З іншого боку, БА та її лікування можуть підсилювати прояви і навіть викликати ГЕР [10, 12].

Слід зазначити, що особливістю клінічного перебігу гастродуоденальної патології у хворих із рецидивними захворюваннями респіраторного тракту є стерта клінічна картина з боку основного захворювання на фоні проявів диспептичного синдрому [4]. Перебіг БА в дітей ускладнюється наявністю функціональних порушень моторики шлунково-кишкового тракту (98%) у вигляді дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), ГЕР, недостатності кардії і воротаря.

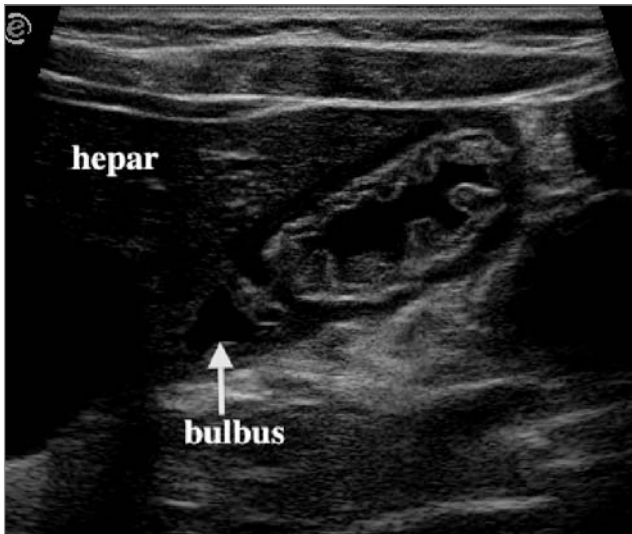
Враховуючи викладене вище, слід зазначити, що питання діагностики взаємовпливу дихальної системи та системи травлення у дітей з БА і рецидивним бронхітом (РБ) за допомогою інструментальних методів є актуальним для сучасної педіатрії, а розробка нових неінвазивних методів оцінки стану патологічного процесу — важливою складовою діагностично-лікувального процесу для цієї когорти хворих дітей.

На теперішній час загальноприйнятими стандартними методами діагностики захворювань стравоходу, шлунка в дітей та дорослих є ендоскопічне дослідження та внутрішньостравохідна рН-метрія.

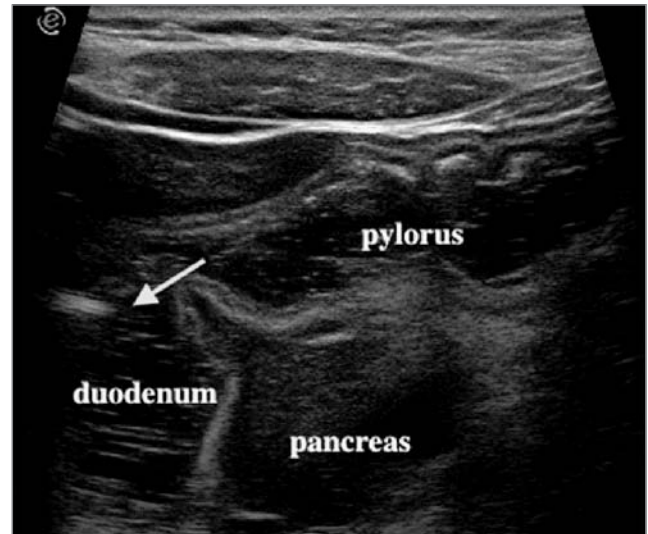
У даний час великі сподівання в плані діагностичних можливостей покладаються на сонографію, яка не має протипоказань, неінвазивна і може широко використовуватись у клінічній практиці [6, 7]. За даними літератури, за ефективністю виявлення патологічного ГЕР, сонографія настільки ж інформативна, як і рентгенологічний метод, та в 1,3 разу перевершує ендоскопію [5]. Слід зазначити, що проведення таких методів дослідження, як



**Рис. 1.** Черезшкірна ехограма абдомінального відділу стравоходу здорової дитини віком 11 років. Поздовжнє сканування в епігастральній ділянці. Частота сканування 5 МГц. Стравохід позначено стрілками, добре диференціюються всі шари стінки стравоходу, просвіт не візуалізується.



**Рис. 2.** Ехограма гастродуоденальної області здорової дитини віком 11 років. Частота сканування 7,5 МГц. Косе сканування вихідного відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки після заповнення водою. Чітко візуалізуються шари стінки пілоричного відділу та виповненої цибулини дванадцятипалої кишки (стрілки), яка має трикутну форму і тришарову стінку. Верхнім краєм верхня частина дванадцятипалої кишки прилягає до квадратної долі печінки.



**Рис. 3.** Ехограма гастродуоденальної області здорової дитини віком 11 років. Частота сканування 7,5 МГц. Поперечне сканування вихідного відділу шлунка і верхньої частини дванадцятипалої кишки після заповнення водою. Нижнім краєм верхня частина прилягає до голівки підшлункової залози. Ехограма зроблена в момент коли сформована «антральна порожнина» і відкрився пілоричний жом. У виповненому стані цибулина знаходиться лише декілька секунд, після чого вміст евакуюється далі.

рН-метрія та ендоскопія, у хворих на БА може провокувати виникнення бронхоспазму, що є небажаним ускладненням при тяжкому перебігу та загостреннях захворювання. Беручи до уваги, що вищеназвані методи інвазивні і травматичні, особливо для дітей, методом вибору діагностики може бути ультразвукове дослідження (УЗД).

Ехографічне дослідження дає змогу оцінити стан абдомінального відділу стравоходу, де найчастіше визначаються зміни при рефлюкс-езофагіті, а також шлунка і дванадцятипалої кишки (за умови заповнення рідиною). Особливо цінним є те, що УЗД виконується в реальному часі, що, по-перше, дає змогу оцінити рухомі структури (перистальтику шлунка, дванадцятипалої кишки, анте-і ретроградний рух рідини по верхніх відділах травного тракту), а по-друге, — отримати зображення органів у різних площинах. Ехограма абдомінального відділу стравоходу наведена на рис. 1. Ехограми гастродуоденальної області подані на рисунках 2 і 3.

**Мета** роботи — визначити діагностичну ефективність гідросонографії (ГСГ) при захворюваннях верхніх відді-

лів травного тракту в дітей з БА і РБ на підставі порівняння результатів ГСГ із даними фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС).

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети дослідження обстежено 140 дітей віком 5–17 років, серед них 57 дітей з БА, 52 — з РБ та 31 дитина контрольної групи.

Інструментальне обстеження включало ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки фіброскопом GIF-P3 (фірма «Olimpus», Японія) та ГСГ верхніх відділів травного тракту. ГСГ виконувалося за допомогою УЗД-систем SiemensAcuson X 300, (Siemens AG, Німеччина) та Esaote MyLabClass C (Італія). Використовувалися широкосмугові конвексні (в діапазоні частот 1,0–8,0 МГц) та лінійні датчики (в діапазоні частот 4–13 МГц).

Гідросонографічне дослідження — УЗД верхніх відділів травного тракту в умовах їх фізіологічного заповнення шляхом прийому пацієнтом 250–300 мл негазованої води

Таблиця 1

**Порівняння результатів частоти виявлення патології верхніх відділів травного тракту методами фіброезофагогастродуоденоскопії та гідросонографії та узгодженості результатів (коефіцієнт Каппа) методу гідросонографії та фіброезофагогастродуоденоскопії в дітей з бронхіальною астмою та рецидивним бронхітом, абс. (%)**

Ехографічна ознака захворювань	Методика		Оцінка р	Коефіцієнт Каппа (95% ДІ)
	ФЕГДС	ГСГ		
	n=35			
Недостатність кардії	14 (40,0)	13 (38,2)	0,881	0,94 (0,6–1,0)
Гастроезофагеальний рефлюкс	33 (94,3)	32 (91,4)	0,643	0,79 (0,56–1,0)
Рефлюкс-езофагіт	34 (97,1)	30 (85,7)	0,085	0,40 (0,16–0,63)
Дуоденогастральний рефлюкс	7 (20,0)	20 (57,1)	0,001	0,41 (0,17–0,65)
Гастропатія	6 (17,1)	7 (20,0)	0,759	0,90 (0,58–1,0)
Гастродуоденопатія	3 (8,6)	8 (22,9)	0,101	0,50 (0,2–0,76)

*Примітка:* р — оцінка статистичної значущості різниці за частотою виявлення ехографічних ознак захворювань за методами ФЕГДС і ГСГ. При  $p > 0,05$  — різниці статистично не значуща, що свідчить про узгодженість діагностичної ефективності порівнюваних методів.

Оцінка параметрів діагностичної ефективності (чутливість і специфічність) методу гідросонографії

Ехографічна ознака захворювань	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95% ДІ)	Діагностична ефективність (точність), % (95% ДІ)
Недостатність кардії	92,9 (68,5–98,7)	100,0 (84,5–100)	97,1 (85,5–99,5)
Гастроезофагеальний рефлюкс	97 (84,7–99,5)	100 (34,2–100)	97,1 (85,5–99,5)
Рефлюкс-езофагіт	88,2 (73,4–95,3)	100 (20,65–100)	88,6 (74,1–95,5)
Дуоденогастральний рефлюкс	100 (64,6–100)	53,6 (35,8–70,5)	62,9 (46,3–76,8)
Гастропатія	100 (60,97–100)	96,6 (82,8–99,4)	97,1 (85,5–99,5)
Гастродуоденопатія	100 (43,9–100)	84,4 (68,3–93,1)	85,7 (70,6–93,7)
<b>Інтегральна оцінка</b>	<b>93,8 (87,2–97,1)</b>	<b>83,2 (75,2–89,0)</b>	<b>88,1 (83,0–91,8)</b>

кімнатної температури, застосовувалось для оцінки стану травного тракту від абдомінального відділу стравоходу до дванадцятипалої кишки.

Усім дітям проводилася ГСГ верхніх відділів травного тракту, гастроскопічне дослідження за показаннями проводилося 35 хворим на БА і РБ. Порівнювалась частота виявлення функціональних (ГЕР, недостатність кардії, ДГР) і органічних станів верхніх відділів травного тракту (гастропатія, гастродуоденопатія) за допомогою методів ФЕГДС та ГСГ.

Статистичний аналіз здійснювався з використанням ліцензійної версії Stata 12 і Open Epi за допомогою методів варіаційної статистики. Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілу даних за критерієм Шапіто–Уїлкі. Для порівняння показників із нормальним характером розподілу використовувався Т-критерій Стьюдента. Статистична значущість відмінностей оцінювалася на рівні не нижче 95% (ризик помилки  $p < 0,05$ ). Оцінка характеру зв'язку між показниками проводилася за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції.

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати представлені в таблиці 1.

За результатами дослідження не виявлено статистично значущої різниці за частотою виявлення патології верхніх відділів травного тракту ( $p > 0,05$ ), що свідчить про узгодженість діагностичної ефективності методів ФЕГДС і ГСГ. Винятком стала діагностика ДГР, який виявлявся частіше за даними ГСГ (57,1% проти 20,0% за даними ФЕГДС,  $p = 0,001$ ). Ця різниця може бути обумовлена, на перший погляд, — гіпердіагностикою методу ГСГ у виявленні ДГР. Але слід зазначити, що ендоскопічний метод передусім дає змогу виявляти морфологічні зміни з боку дванадцятипалої кишки, але не дозволяє оцінити ступінь функціональних порушень дванадцятипалої кишки, водночас, саме дослідження може спровокувати рефлюкс. Тому, вочевидь, для оцінки ефективності ГСГ у виявленні ДГР порівняння методу з рентгенологічним методом є найбільш адекватним. Так, Михайлусов С.В., Барт Б.Я., Михайлусова М.П. (2012) проводили порівняльний аналіз рентгенологічного методу та ехографії в діагностиці ДГР, при цьому отримані більш високі показники точності і специфічності УЗД порівняно з рентгенологічним методом. Автори встановили, що при підозрі на ДГР у діагностичну програму слід включати УЗД як первинне скринінг-обстеження [2].

### ЛІТЕРАТУРА

- Бейтуганова И. М. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма / И. М. Бейтуганова, А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 17. — С. 1102–1107.
- Дуоденогастральный рефлюкс в клинической практике / Б.Я. Барт [и др.] // Российский медицинский журнал: научно-практический журнал. — 2013. — № 1. — С. 18–22.
- Заболелания органов пищеварения у больных бронхиальной астмой / Е.С. Галимова, Г.М. Нуртдинова, О.И. Кучер, И.С. Бойкова, И.А. Хамитова // Успехи современного естествознания. — 2010. — № 1. — С. 36–40.
- Илюхина Л.Н. Клинико-морфологические особенности эзофагогастродуоденального отдела у больных бронхиальной астмой при

Для підтвердження надійності отриманих результатів нами розраховувався коефіцієнт Каппа, який є статистичним показником узгодженості (взаємозв'язку) результатів методів ФЕГДС та ГСГ. Високі показники Каппа вказують на високу узгодженість. Максимальне значення 1 відповідає ідеальній узгодженості, значення, вищі за 0,8, вважаються високими, а значення, вищі за 0,6, вказують на добру узгодженість результатів та ефективність методу.

Розрахований коефіцієнт Каппа для виявлення ГЕР, недостатності кардії, гастропатії становив більше 0,79, що свідчить про добру та високу узгодженість результатів. Для виявлення рефлюкс-езофагіту, ДГР, гастродуоденопатії коефіцієнт становив більше 0,4, що є свідченням помірної узгодженості результатів ФЕГДС та ГСГ. Проте інтегральний індекс Каппа для методу ГСГ становив 0,76 (0,63–0,90).

Базуючись на отриманих даних порівняльності результатів ФЕГДС і ГСГ, проводився аналіз діагностичної ефективності методу ГСГ. Отримані результати наведено в таблиці 2.

Як видно із таблиці 2, метод ГСГ показав найбільшу діагностичну ефективність у виявленні ГЕР (діагностична ефективність — 97,1%, чутливість — 97,0%, специфічність — 100,0%), недостатності кардії (діагностична ефективність — 97,1%), гастропатії (діагностична ефективність — 97,1%). Мінімальну діагностичну ефективність метод ГСГ мав при виявленні ДГР (62,9%), що обумовлено низьким рівнем специфічності (53,6%) — при відсутності ДГР хибно позитивні результати виявлялися у 46,4% випадків.

Базуючись на оцінках діагностичних характеристик окремих нозологій (рефлюкс-езофагіт, недостатність кардії, гастродуоденопатія та ін.), визначалася інтегральна діагностична ефективність методу ГСГ для скринінгу та діагностики патології верхніх відділів травного тракту: діагностична ефективність — 88,1%, чутливість — 93,8%, специфічність — 83,2%.

### Висновки

Отримані дані підтверджують високу ефективність ГСГ у діагностиці захворювань верхніх відділів травного тракту.

У хворих на БА та РБ гідросонографічне дослідження верхніх відділів травного тракту може використовуватись як метод вибору для виявлення додаткових патогенетичних факторів захворювання, з метою призначення адекватної персоналізованої терапії.

- лечении глюкокортикостероидами: автореф. дис. ... к.мед.н., 14.01.25 — пульмонология, 14.01.04 — внутренние болезни / Л.Н. Илюхина. — АГМА, Благовещенск, 2010. — С. 19.
5. Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с бронхиальной астмой / С.Г. Бурков, Е.П. Алексеева, Г.П. Юренев, А.Г. Арутюнов // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 38—43.
  6. Diagnosis of bowel diseases: the role of imaging and ultrasonography / D. Roccarina, M. Garcovich, M.E. Ainora [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19 (14). — P. 2144—2153.
  7. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review / K. Thakkar, R.O. Boatright, M.A. Gilger, H.B. El-Serag // Pediatrics. — 2010. — Vol. 125 (4). — P. e925—930.
  8. Frkjaer J.B. Imaging of the gastrointestinal tract—novel technologies / J.B. Frkjaer, A.M. Drewes, H. Gregersen // World J. Gastroenterol. — 2009. — Jan. 14; Vol. 15 (2). — P. 160—168.
  9. Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger / SM. Harding // Immunol Allergy Clin. North Am. — 2005. — Feb.; Vol. 25 (1). — P. 131—148.
  10. The association between reflux esophagitis and airway hyper-reactivity in patients with gastro-esophageal reflux / A. Karbasi, M.E. Ardestani, M. Ghanei, A.A. Harandi // J. Res. Med. Sci. — 2013. — Jun.; Vol. 18 (6). — P. 473—476.
  11. The association of gastroesophageal reflux with bronchial asthma. Can asthma also trigger reflux? / L.I. Al-Asoom, A. Al-Rubaish, A.A. Al-Quorain [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2006. — Jan.-Feb.; Vol. 53 (67). — P. 64—72.
  12. Wasowska-Krolikowska K. Astma and gastroesophageal reflux in children / K. Wasowska-Krolikowska, E. Toporowska-Kowalska, A. Krogulska // Med. Sci. Monit. — 2002. — Vol. 8 (3). — RA64—71.

### Диагностическая эффективность метода гидросонографии для выявления патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом

Т.А. Гридина<sup>1</sup>, Б.А. Тарасюк<sup>2</sup>, А.Ю. Палкин<sup>1</sup>, А.И. Кушнеров<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

**Цель** — доказать эффективность гидросонографического исследования в сравнении с фиброгастроудоденоскопией в выявлении патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

**Пациенты и методы.** Обследованы 140 детей в возрасте 5–17 лет (57 — с бронхиальной астмой, 52 — с рецидивирующим бронхитом, 31 — контрольная группа). Для подтверждения надежности полученных результатов рассчитан коэффициент Каппа, который является статистическим показателем согласованности результатов эндоскопического и гидросонографического методов.

**Результаты.** Интегральная диагностическая эффективность метода гидросонографии для скрининга и диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта составила 88,1%, чувствительность — 93,8%, специфичность — 83,2%. Коэффициент Каппа для выявления гастроэзофагеального рефлюкса, недостаточности кардии, гастропатии составил больше 0,79, что указывает на хорошую и высокую согласованность результатов методов. Интегральный индекс Каппа для метода гидросонографии составил 0,76 (0,63–0,90).

**Выводы.** У больных бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом гидросонографическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта может использоваться в качестве метода выбора для выявления дополнительных патогенетических факторов заболевания, с целью назначения адекватной персонализированной терапии.

**Ключевые слова:** гидросонографическое исследование, фиброгастроудоденоскопия, бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, органы пищеварения.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):80-83;doi10.15574/PP.2015.63.80

### The diagnostic efficiency of the gydrosonography for detection of pathology of the upper gastrointestinal tract in children with bronchial asthma and recurrent bronchitis

Т.А. Гридина<sup>1</sup>, Б.А. Тарасюк<sup>2</sup>, А.Ю. Палкин<sup>1</sup>, А.И. Кушнеров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Nuclear Medicine and Radiation Diagnosis of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

**Objective:** to prove the effectiveness of gydrosonography examination compared to fibrogastroduodenoscopy in identifying pathologies of the upper gastrointestinal tract.

**Patients and methods.** A total of 140 children in the age 5–17 years (57 — with bronchial asthma, 52 — with recurrent bronchitis, 31 — control group) are examined. For confirmation of the reliability of the obtained results was calculated Kappa coefficient, which was a statistical measure of the consistency of the results of endoscopic and gydrosonographic methods.

**Results.** Integral diagnostic efficiency of the gydrosonography for screening and diagnosis of diseases of the upper gastrointestinal tract was 88.1%, sensitivity — 93.8% and specificity — 83.2%. Kappa coefficient for detecting of gastroesophageal reflux disease, cardiac failure and gastropathy was more than 0.79. It is certifies about good results and a high consistency of methods. The integral Kappa index for gydrosonography was 0.76 (0.63–0.90).

**Conclusions.** In patients with bronchial asthma and recurrent bronchitis gidrosonography examination of the upper gastrointestinal tract may be used as the method of choice for the detection of other pathogenic factors of the disease, with a view of appointment of adequate personalized therapy.

**Key words:** gydrosonography, fibrogastroduodenoscopy, bronchial asthma, recurrent bronchitis, digestive organs.

### Сведения об авторах:

**Гридина Татьяна Андреевна** — к.мед.н., врач-УЗИ отделения УЗИ и функциональной диагностики ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

**Тарасюк Борис Андреевич** — д.мед.н., зам. директора ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 32; тел. (044) 489-00-94.

**Палкин Антон Юрьевич** — врач-эндоскопист ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

**Кушнеров Александр Иванович** — д.мед.н., проф., зав. каф ультразвуковой диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования. Республика Беларусь, г. Минск.

Статья поступила в редакцию 08.08.2015 г.

УДК 616.3-053.36-08:616-056.3

О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, А.А. Ковальчук, С.В. Дюкарева, Н.Ю. Бондаренко

## Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):84-88;doi10.15574/PP.2015.63.84

**Мета** — вивчити клінічну ефективність, безпечність і переносимість продукту функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» та ферменту лактази в комплексній терапії гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку.

**Пацієнти та методи.** Проведено відкрите проспективне дослідження у 30 дітей віком від 6 місяців до 3 років із проявами гастроінтестинальної харчової алергії до білків коров'ячого молока. Верифікація діагнозу проводилася на підставі клініко-параклінічних аналізів, а також визначення лактозної непереносимості шляхом генетичного обстеження полімеразної ланцюгової реакції в алелі 13910. Ефективність лікування оцінювалася шляхом порівняння динаміки нормалізації загального стану дитини та регресу патологічних симптомів із боку шлунково-кишкового тракту. Проводилися клінічний огляд дітей, лабораторні дослідження. Після встановлення діагнозу алергії до білків коров'ячого молока діти при грудному вигодуванні отримували материнське молоко, при цьому мама повинна була дотримуватися гіпоалергенної дієти, виключаючи «причинні» алергени з харчування. У разі недостатності або відсутності материнського молока діти з доведеною алергією до білків коров'ячого молока переводилися на лікувальні гідролізовані суміші. При ізольованій непереносимості лактози використовувалися лікувальні безлактозні суміші при поступовому переході на низьколактозні суміші. При поєднанні лактозної непереносимості і алергії до білків коров'ячого молока вибір суміші був однозначним на користь лікувальних гідролізованих сумішей.

**Результати.** Продукт функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» є ефективним і безпечним при застосуванні в комплексній терапії гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку. Фермент лактази в поєднанні з продуктом функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» є ефективним і безпечним при застосуванні в комплексній терапії гастроінтестинальної харчової алергії з вторинною лактазною недостатністю. Вторинна лактазна недостатність є «обтяжувальним фоном» у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією, що не забезпечує більш стрімке одужання і обґрунтовує тривале застосування ферменту лактази.

**Висновки.** Відсутність побічних реакцій і хороша переносимість продукту функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» при гастроінтестинальній харчовій алергії, а при ознаках вторинної лактазної недостатності — застосування і ферменту лактази дають змогу рекомендувати ці засоби при даних станах у дітей раннього віку.

**Ключові слова:** гастроінтестинальна харчова алергія, діти раннього віку, комплексна терапія.

### Вступ

Зростання кількості випадків алергічних захворювань у світі досягло таких масштабів, що їх часто називають «епідемією» XXI ст. На думку експертів ВООЗ, їх частота за останні три десятиліття зросла у 2–3 рази, а різноманітність їх проявів і клінічних форм лежить в основі багатьох гострих, рецидивних і хронічних захворювань. У дітей раннього віку найбільш поширеною є харчова алергія (ХА), яка коливається в межах 6–8% дітей [2] і з віком зменшується, складаючи в дорослих близько 2%. ХА, що розвивається внаслідок харчової сенсibiliзації, досягає в дітей перших років життя 15–20% [5].

За визначенням, ХА — це алергічні реакції на харчові продукти (IgE-залежні, незалежні і змішані), на відміну від непереносимості харчових продуктів, яка не розвивається за участю імунологічних механізмів, а спричинена недостатністю ферментів, вживанням токсичних речовин тощо.

На думку провідних дослідників [3, 6, 7, 8], ХА є системною патологією у вигляді уражень слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і шкіри (50–70%), респіраторних проявів (20–30%), анафілаксії (0,5–1,5%). Слід зазначити, що практично будь-який харчовий продукт, який містить білок, може бути потенційним алергеном у генетично схильних дітей, викликаючи складну активацію Th2-хелперів і продукцію специфічних IgE-антитіл чи проникати через бар'єр ШКТ і вступати в контакт з імунними клітинами органів і тканин.

Як правило, IgE-реакції є гострими, часто негайного типу: з боку шкіри — свербіж, еритема, гостра кропив'янка, ангіоневротичний набряк; із боку ШКТ — ангіоневротичний набряк губ, язика, піднебіння, свербіж у рото-

вій порожнині, нудота, блювання, абдомінальний колькоподібний біль, діарея; з боку дихальної системи — чхання, ринорея, закладеність носа, кашель, wheezing або задишка.

Не IgE-залежні реакції відбуваються за участю Т-лімфоцитів і часто є реакціями сповільненого типу: з боку шкіри — свербіж, еритема, атопічний дерматит; із боку ШКТ — гастроезофагеальний рефлюкс, рідкі часті випорожнення з домішками крові і слизу або закреп, відмова (відраза) від їжі, абдомінальні кольки, почервоніння періанальної ділянки тощо. Чим менша за віком дитина, тим менше проявів у вигляді ізольованого симптому. Найчастіше в дітей раннього віку спостерігається поєднання шкірних симптомів і симптомів з боку ШКТ.

Чисельні дослідження, проведені в останні роки, показали, що основними алергенами в ранньому віці є білки (близько 40) коров'ячого молока, серед яких високим сенсibiliзуючим потенціалом володіють  $\alpha$ -лактальбумін,  $\beta$ -лактоглобулін, казеїн і бичачий сироватковий альбумін. Інгредієнти коров'ячого молока є в багатьох промислових харчових продуктах. Білки яєць — овомукоїд, овальбумін, конабумін і лізоцим — також мають високий сенсibiliзуючий потенціал. Окрім цього, куряче яйце містить ряд невидоспецифічних антигенів, що викликають сенсibiliзацію до яєць інших птахів. Антигени білків риби не руйнуються при кулінарній обробці, а рівень сенсibiliзації до білка М-паральбуміну зберігається у хворих все життя, з можливою реакцією на інші морепродукти. Соеві боби вміщують 32–42% білків, що складаються з двох основних фракцій глобулінів і сироватки. Для приготування продуктів дитячого харчування використовують ізолят соєвого білка, який має перехресні антигени з казеїном коров'я-

чого молока. Можливо тому близько 15% дітей з алергією до коров'ячого молока мають алергію і на білки сої. Алергія до злакових культур також становить значну проблему у зв'язку з великою їх часткою в щоденному раціоні дитини. Лише із білків пшеничної муки виділено близько 40 алергенів (альбумін, глобулін,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  гліадин — основні). У дітей раннього віку частіше зустрічається алергія до пшениці, рідше — до білків ячменю, жита, вівса [4]. До так званих «8 основних центрально-європейських харчових алергенів» входять арахіс і горіхи, поширеність алергії до яких збільшилась вдвоє, причому при просушуванні і прожарюванні їх алергічні властивості зростають [1]. Тому кондитерські вироби, що їх вміщують, дітям раннього віку не рекомендуються або даються з великою обережністю. У сучасному світі у зв'язку з новими технологіями виробництва в їжу часто застосовуються харчові добавки (фарбники, ароматизатори, емульгатори, консерванти), а фрукти і овочі для прискорення дозрівання також обробляються речовинами, що несуть загрозу розвитку харчової алергії.

Будь-які клінічні прояви алергічних реакцій на харчові продукти з боку органів травлення з можливим ураженням різних їх ділянок отримали назву «гастроінтестинальна харчова алергія» (ГХА), яка є складовою частиною харчової алергії. Клінічні прояви ГХА різноманітні за формою, локалізацією, ступенем тяжкості і прогнозом. Жоден із симптомів не є специфічним, тобто алергічні ураження ШКТ не відрізняються патогномнічними симптомами від неалергічних захворювань травної системи. Клінічні прояви алергії можуть тривати від декількох хвилин до декількох годин і навіть носити впертий і тривалий характер. Як правило, ізольовані (моносимптомні) прояви зустрічаються рідко (8,0%), водночас превалюють симптоми ураження двох і більше систем (72,0%) [4].

Як зазначалося раніше, гастроінтестинальні прояви ХА можуть бути як ІgE-опосередкованими, так і не ІgE-опосередкованими, або поєднувати два механізми. Найчастіше в дітей раннього віку виникає алергічний еозинофільний езофагіт і алергічний еозинофільний гастроентерит у відповідь на мажорний (головний) алерген — коров'яче молоко, куряче яйце, сою і пшеницю, який здатний зв'язувати близько 50,0% антитіл, що знаходяться в сироватці крові хворого, сенсibiliзованого до деякого алергену, тоді як мінорні (малі) алергени зв'язують (утримують) тільки близько 10,0% антитіл.

Типовими ознаками алергічного еозинофільного езофагіту в дітей раннього віку є симптоми гастроєзофагеального рефлюксу (нудота, дисфагія, блювання, біль в епігастрію). Алергічний еозинофільний гастроентерит може зустрічатися у всіх вікових групах дітей, включаючи грудний вік: клініка пілоричного стенозу, втрати маси тіла, біль у животі, нудота, блювання, діарея тощо.

Алергічна ентеропатія (харчовий ентерит, ентероколіт) розвивається за клітинно-опосередкованим механізмом і частіше зустрічається в дітей до 3 місяців. При деяких ентеропатіях алергічні реакції можуть з'являтися при вживанні 0,3–0,6 г алергічної їжі на 1 кг маси тіла у вигляді появи через 1–3 год. повторного блювання, діареї, а при тривалому вживанні алергену в раціоні формується синдром мальабсорбції.

Харчовий білокіндукований проктоколіт розвивається за не ІgE-опосередкованим механізмом у зовні здорових дітей 2–8 тижнів життя, які знаходяться на штучному вигодовуванні і навіть грудному (в 50% випадків алергенні білки передаються через материнське молоко)

і єдиною скаргою в таких випадках є наявність крові в калових масах у макро- або мікрочількостях. Інколи проктоколіт, індукований харчовими білками, проявляється у вигляді абдомінальних колюк.

Особливо тяжкою формою алергії до білків коров'ячого молока є синдром Хейнера, що характеризується поєднанням залізодефіцитної анемії, внаслідок крововтрат із випорожненнями гіпопротеїнемії та гемосидерозом легень.

Анафілактичні реакції на харчові алергени в дітей раннього віку зустрічаються значно рідше, прогностично є найбільш небезпечними і потребують окремого висвітлення.

Лікування ГХА залишається складним і до кінця не вирішеним завданням, воно має бути своєчасним і комплексним, направленим як на гострі прояви хвороби і профілактику рецидивів, так і на усунення причин хронізації процесу. Зазвичай лікування поділяють на специфічне і неспецифічне. До специфічного належать всі методи, що безпосередньо діють на контакт алергену з організмом дитини: це — елімінаційна дієта і алерген-специфічна імунотерапія харчовими алергенами. Неспецифічне лікування включає: системні глюкокортикостероїди, антигістамінні і антисеротонінові препарати; препарати, що попереджують викид біологічно активних речовин із бокалоподібних (тучних) клітин; засоби, що нормалізують роботу ШКТ, (прокінетики, ентеросорбенти, ферменти, гепатопротектори, про- і пребіотики; імуномодулюючі препарати.

Таким чином, лікувальний процес при ГХА є багатоплановим і потребує різнобічного та індивідуального підходу. Зокрема, синдром інтоксикації в дітей раннього віку розвивається надзвичайно швидко при формуванні запального процесу з боку ШКТ, внаслідок її анатомо-фізіологічних особливостей, порушень мікроциркуляції та імунітету, недостатності функцій внутрішніх паренхіматозних процесів катаболізму тощо.

Як правило, інтоксикація обумовлена накопиченням в організмі дитини екзо- і ендотоксинів, вірусних і тканинних антигенів, токсичних органічних речовин, біологічних амінів і медіаторів запалення. З іншого боку, у частини дітей з ГХА і вторинною лактазною недостатністю синдром інтоксикації з виключенням причинно-значущих харчових алергенів утримується за рахунок недостатньої активності ферменту прістінного травлення — лактази, що розщеплює молочний цукор — лактозу на глюкозу і галактозу.

Основними клінічними проявами лактазної недостатності є розріджені, пінисті, водянисті випорожнення з кислим запахом; біль у животі, метеоризм, здуття і урчання живота.

Тому клінічна ефективність ентеросорбції, а при потребі ентеросорбції та лактази, обумовлена не тільки прямою дією, направленою на детоксикацію токсичних метаболітів і токсинів бактерій, які ентеросорбентами зв'язуються у просвіті кишечника, але й непрямим ефектом, обумовленим здатністю їх підтримувати нормальний мікробіоценоз кишечника, що поліпшує травлення в тонкому кишечнику, підвищуючи метаболічну активність ентероцитів.

**Мета** роботи — вивчити клінічну ефективність, безпечність і переносимість продукту функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» та ферменту лактази в комплексній терапії ГХА в дітей раннього віку.

## Матеріали та методи дослідження

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України»

Динаміка основних симптомів захворювання, абс. (%)

Клінічні ознаки	5–7-й день лікування		20-й день лікування	
	1-а група (n=21)	2-а група (n=9)	1-а група (n=21)	2-а група (n=9)
Інтоксикаційний синдром	11 (52,4)	5 (55,6)	-	-
Абдомінальний синдром	11 (52,4)	5 (55,6)	-	-
Зригування, блювання	10 (47,6)	3 (33,3)	-	2 (22,2)
Зниження апетиту	14 (66,7)	4 (44,4)	1 (4,8)	-
Метеоризм	17 (80,9)	6 (66,7)	1 (4,8)	2 (22,2)
Частота випорожнень >4 разів на день	10 (47,6)	7 (77,8)	-	1 (11,1)

проведено відкрите проспективне дослідження у 30 дітей віком від 6 місяців до 3 років із проявами ГХА до білків коров'ячого молока. Верифікація діагнозу проведена на підставі клініко-параклінічних аналізів, а також визначення лактозної непереносимості шляхом генетичного обстеження полімеразної ланцюгової реакції в аелі 13910.

21 (70,0%) дитина (1-ша група) на фоні базисної терапії отримувала функціональний харчовий продукт «Смектовіт-Д омега», що являє собою 5% гель високоочищеного смектиту (смектит — 490 мг, олія насіння льону — 500 мг, олія зародків пшениці — 500 мг і питної води — 8,5 см<sup>3</sup>) і рекомендований для зменшення інтенсивності перебігу запальних процесів, нормалізації обміну речовин, має високі сорбційні, обволікувальні та іонообмінні характеристики. Продукт функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» призначають по 1-й дозі 3 рази на добу за 1–2 год. до їди протягом 20 днів.

9 (30,0%) дітей (2-га група) з діагностованою лактазою недостатністю і ГХА до білків коров'ячого молока, крім «Смектовіт-Д омега», отримували препарат лактази для забезпечення ферментації грудного молока з розрахунку 700 одиниць лактази на кожні 100 мл.

У всіх обстежених дітей, окрім середньотяжкого перебігу ГХА, мали місце супутні захворювання (перинатальне ураження центральної нервової системи, рахіт, анемія, порушення харчування, ознаки дисбіозу кишечника II–III ступенів).

Ефективність лікування оцінювалася шляхом порівняння динаміки нормалізації загального стану дитини та регресу патологічних симптомів із боку ШКТ. Проводилися клінічний огляд дітей, лабораторні дослідження. Динаміка показників оцінювалася за такими критеріями: поліпшення загального стану, наявність блювання, зригувань, метеоризму, спастичного болю в животі, частоти випорожнень. Відразу після встановлення діагнозу алергії до білків коров'ячого молока діти при грудному вигодуванні отримували материнське молоко з рекомендаціями ретельного дотримання гіпоалергенної дієти мамою з виключенням «причинних» алергенів з її дієти. У разі недостатності або відсутності материнського молока діти з доведеною алергією до білків коров'ячого молока переводилися на лікувальні гідролізовані суміші. При ізольованій непереносимості лактози використовувалися лікувальні безлактозні суміші при поступовому переході на низьколактозні суміші. При поєднанні лактозної непереносимості і алергії до білків коров'ячого молока вибір суміші був неоднозначним на користь лікувальних гідролізованих сумішей.

## Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна картина в обстежених дітей характеризувалася наявністю інтоксикаційного синдрому у вигляді відсутності апетиту, в'ялості, блідості шкіри, синдрому гіповітамінозу, анемії. Частота випорожнень у дітей обох груп

була підвищеною і становила 5–7 разів на добу. Випорожнення мали рідку консистенцію, зеленуватий колір із неперетравленими рештками їжі, домішками слизу, у деяких випадках — з домішками крові. Під час копрологічного дослідження в них спостерігалися зміни, характерні для порушення кишкового травлення (крохмаль, клітковина, лейкоцити, еритроцити, слиз), а також спастичний біль у животі, зригування, блювання, метеоризм.

Клінічними особливостями в дітей з алергією до білків коров'ячого молока, як правило, було поєднання симптомів із боку ШКТ зі змінами на шкірі (дермоінтестинальний синдром).

У дітей з лактазою недостатністю домінували симптоми з боку ШКТ (здуття живота, розріджений кислий кал, частий спастичний абдомінальний біль, особливо після вживання їжі).

При призначенні «Смектовіт-Д омега» клінічний ефект спостерігався вже на 5–7-й день лікування. Поліпшення загального стану оцінювали за зменшенням симптомів інтоксикації. Про високу терапевтичну ефективність препарату свідчило нівелювання основних симптомів захворювання в половині дітей 1-ї групи вже на 5–7-й день лікування, а кількість дітей, у яких частота випорожнень становила  $\leq 4$  рази на добу, на 7-й день лікування збільшилася. Змінився також і характер випорожнень — патологічні домішки (рештки їжі, наявність слизу, прожилків крові) у динаміці лікування поступово зникли.

У копрограмі зменшилася кількість лейкоцитів та слизу. На 5-й день терапії у переважній більшості дітей 1-ї групи випорожнення мали оформлений характер, тоді як у 4 дітей 2-ї групи випорожнення були ще рідкими із домішками слизу і неперетравлених решток їжі.

При обстеженні на 20-й день від початку курсу лікування спастичний біль у животі і прояви метеоризму відмічалися тільки в 1 дитини, наявність блювання і зригувань, що були характерні для дітей на початку лікування, не відмічалися після лікування, а у 2 дітей з поєднанням непереносимості лактози та алергії до білків коров'ячого молока зригування носили епізодичний характер. Динаміка основних симптомів захворювання в обох групах, які отримували «Смектовіт-Д омега» і «Смектовіт-Д омега» та фермент лактазу, наведена в таблиці.

Після закінчення клінічного дослідження відмічено, що переносимість препаратів у 30 (100%) дітей визначалася як «добра» за оцінкою лікарів і батьків. У жодного хворого не було побічних реакцій і ускладнень.

## Висновки

Продукт функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» є ефективним і безпечним при застосуванні в комплексній терапії ГХА в дітей раннього віку.

Фермент лактази в поєднанні з продуктом функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» є ефектив-



ним і безпечним при застосуванні в комплексній терапії ГІХА з вторинною лактазою недостатністю.

Вторинна лактазна недостатність є «обтяжувальним фоном» у дітей з ГІХА, що не забезпечує більш стрімке одужання і обґрунтовує тривале застосування ферменту лактази.

Відсутність побічних реакцій і хороша переносимість продукту функціонального харчування «Смектовіт-Д омега» при ГІХА, а також застосування ферменту лактази при ознаках вторинної лактазної недостатності дають змогу рекомендувати ці засоби при даних станах у дітей раннього віку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовець О.П. Спектр сенсibiliзації у дітей раннього віку із ІgЕ-залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону / О.П. Волосовець, С.В. Врублевська // Здоровье ребенка. — 2015. — № 1 (60). — С. 81—86.
2. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей — актуальна проблема сучасності / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Л.В. Бондаренко [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2015. — № 1 (60). — С. 29—35.
3. Охотнікова Е.Н. Гастроінтестинальна пищевая аллергия у детей / Е.Н. Охотнікова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2013. — № 2. — С. 5—13.
4. Ревякина В.А. Пищевая аллергия у детей. Актуальные проблемы современности / В.А. Ревякина, А.Г. Сурков, К.Н. Шарапова // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 55—65.
5. Роль иммунологически активных компонентов в составе гипоаллергенных профилактических смесей / Т.И. Гаранкина, С.Г. Грибакин, А.В. Гамалева, А.А. Давыдовская // Дитячий лікар. — 2011. — № 2 (9). — С. 64—68.
6. Филатова Т.А. Пищевая аллергия у детей: практические аспекты недостаточной эффективности диетотерапии / Т.А. Филатова // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 64—70.
7. Sempson H.A. Update on food allergy / H.A. Sempson // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 113 (5). — P. 805—819.
8. Sicherer S.H. Clinical features of food induced enterocolitis syndrome / S.H. Sicherer, P.A. Eigenmann, H.A. Sempson // J. Pediatr. — 1998. — Vol. 55. — P. 214—219.

### Оптимизация лечения гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста

**О.Г. Шадрин, Г.А. Гайдучик, А.А. Ковальчук, С.В. Дюкарева, Н.Ю. Бондаренко**

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

**Цель** — изучить клиническую эффективность, безопасность и переносимость продукта функционального питания «Смектовит-Д омега» и фермента лактазы в комплексной терапии гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста.

**Пациенты и методы.** Проведено открытое проспективное исследование у 30 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с проявлениями гастроинтестинальной пищевой аллергии к белкам коровьего молока. Верификация диагноза проводилась на основе клинико-параclinical анализов, а также изучения лактозной непереносимости путем генетического обследования полимеразой цепной реакцией в аллели 13910. Эффективность лечения оценивалась путем сравнения динамики нормализации общего состояния ребенка и регресса патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Проводились клинический осмотр детей, лабораторные исследования. После постановки диагноза аллергии к белкам коровьего молока дети при грудном вскармливании получали материнское молоко, при этом мама должна была придерживаться гипоаллергенной диеты, исключив «причинные» аллергены из питания. В случае недостаточности или отсутствия материнского молока дети с доказанной аллергией к белкам коровьего молока переводились на лечебные гидролизированные смеси. При изолированной непереносимости лактозы применялись лечебные безлактозные смеси при постепенном переходе на низолактозные смеси. При сочетании лактозной непереносимости и аллергии к белкам коровьего молока выбор смеси был однозначным в пользу лечебных гидролизированных смесей.

**Результаты.** Продукт функционального питания «Смектовит-Д омега» является эффективным и безопасным при применении в комплексной терапии гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста. Фермент лактазы в сочетании с продуктом функционального питания «Смектовит-Д омега» является эффективным и безопасным при применении в комплексной терапии гастроинтестинальной пищевой аллергии с вторичной лактазной недостаточностью. Вторичная лактазная недостаточность является «отягощающим фоном» у детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией, что не обеспечивает более быстрого выздоровления и обосновывает длительное применение фермента лактазы.

**Выводы.** Отсутствие побочных реакций и хорошая переносимость продукта функционального питания «Смектовит-Д омега» при гастроинтестинальной пищевой аллергии, а при признаках вторичной лактазной недостаточности — применения и фермента лактазы позволяют рекомендовать эти препараты при данных состояниях у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальная пищевая аллергия, дети раннего возраста, комплексная терапия.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):84-88;doi10.15574/PP.2015.63.84

### Optimization of treatment of gastrointestinal food allergy in infants

**O.G. Shadrin, G.A. Gaydychik, A.A. Kovalchuk, S.V. Dyukareva, N.Yu. Bondarenko**

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

**Objective:** to study the clinical efficacy, safety and tolerability of a functional food product «Smektovit -D omega» and the lactase enzyme in the treatment of gastrointestinal food allergy in infants.

**Patients and methods.** An open prospective study of 30 children in the age from 6 months to 3 years with gastrointestinal manifestations of food allergy to cow's milk protein is conducted. Verification of the diagnosis was based on clinical and paraclinical tests, as well as the study of lactose intolerance by the way of genetic examination of polymerase chain reaction in allele 13910. The efficacy of treatment was assessed by comparison of the dynamics of the normalization of the general condition of the child and the regression of pathological symptoms of the gastrointestinal tract. Clinical examination of children and laboratory tests were conducted. After confirmed diagnosis of allergy to cow's milk protein during the breast-fed babies received breast milk. Such mothers had to keep to hypoallergenic diet, eliminating «etiological» allergens of food. In case of failure or absence of breast milk children with proven allergy to cow's milk proteins were transferred to medical hydrolyzed milk formula. In case of isolated lactose intolerance were used lactose-free milk formulas with gradual transition into lactose-reduced milk formulas. In case of combination of lactose intolerance and allergy to cow's milk protein the choice of milk formula was unequivocal in favor of the medical hydrolyzed formulas.

**Results.** Functional food product «Smektovit -D omega» had shown its efficiency and safety during the use it in the complex treatment of gastrointestinal food allergy in infants. Lactase enzyme in combination with the functional food «Smektovit -D omega» is also effective and safe in application with the complex treatment of gastrointestinal food allergy with secondary lactase deficiency. Secondary lactase deficiency is an «aggravating background» in children with gastrointestinal food allergy that does not provide a more rapid recovery and justifies the prolonged use of the enzyme lactase.

**Conclusions.** The absence of side effects and good tolerance of functional food product «Smektovit -D omega» during the gastrointestinal food allergy, and also use of the enzyme lactase in case of signs of secondary lactase allow to recommend these preparations in infants.

**Key words:** gastrointestinal food allergy, infants, complex therapy.

#### Сведения об авторах:

**Шадрин Олег Геннадиевич** — д.мед.н., проф., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

**Ковальчук А.А.** — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

**Дюкарева Светлана Владимировна** — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8..

**Гайдучик Г.А.** — к.мед.н., н. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

**Бондаренко Н.Ю.** — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 01.07.2015 г.

## НОВОСТИ

### Память маленьких детей имеет уникальную особенность

Оказалось, через несколько дней дети могут лучше вспомнить то, что выучили сегодня и тут же почти забыли. Это продемонстрировали психологи из Университета штата Огайо (США).

В исследовании приняли участие 82 ребенка в возрасте 4–5 лет. Во время эксперимента дети трижды играли в компьютерную игру, предполагающую поиск ассоциативных связей между объектами.

Испытуемые довольно легко стали подбирать ассоциированные пары. В начале игры они делали это с 60-процентным успехом, к концу — с 90-процентным.

После этого психологи решили проверить, помнят ли дети ассоциативные пары, подобранные ими в первой игре. Для этого они восстановили исходные наборы изображений, а детей разделили на две группы. Половина детей играла третий раз в игру, идентичную первой, в тот же день. Другая половина делала это спустя два дня.

Дети из первой группы продемонстрировали «крайнюю забывчивость»: их результаты были такими же, как и во время первой игры, словно раньше они не делали ничего подобного. Испытуемые из второй группы сходу начали подбирать пары с 85-процентным успехом, то есть на 25 процентов лучше детей из первой

группы. То есть дети, игравшие через два дня, продемонстрировали феномен отсроченного воспоминания.

«Дети умнее, чем мы думаем. Они способны формировать комплексные ассоциации, просто на это им требуется чуть больше времени, — говорит руководитель исследования, профессор Владимир Слуцкий. — Кажется удивительным, что дети могут почти полностью забыть полученную только что информацию. Однако они прекрасно помнят все это через несколько дней. Таким образом, наше исследование позволяет лучше понять, как новая информация кодируется в памяти детей».

Особенностям детской памяти и мышления посвящены многочисленные исследования. Так, канадские ученые выяснили, что дети помнят себя с первых лет жизни, но впоследствии забывают, поэтому самые ранние воспоминания о себе у большинства взрослых связаны с трехлетним возрастом. А уже к 4–5 годам, по данным другой команды канадских исследователей, дети умеют планировать будущие действия.

Текст: Татьяна Турбал  
По материалам: ScienceDaily

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616-056.257-06:612.821.33]-053.2

Ю.Г. Циунчик

## Факторы риска ожирения у детей Одесского региона

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):89-91;doi10.15574/PP.2015.63.89

**Цель** — изучить факторы риска ожирения у детей Одесского региона и разработать рекомендации по предупреждению ожирения у детского населения.

**Пациенты и методы.** На протяжении 2003–2011 гг. на базе специализированного отделения Одесской областной детской клинической больницы, Областной детской консультативной поликлиники обследованы 144 ребенка (78 девочек и 66 мальчиков) в возрасте 3–17 лет с клинически подтвержденным диагнозом ожирения и 48 здоровых детей того же возраста в качестве группы сравнения (контрольная группа). Критерии включения в исследование: ожирение экзогенно-конституциональное, ожирение гипоталамическое, возраст старше 3 лет, возможность дать информированное согласие. Критерии исключения: синдром / болезнь Кушинга, синдром Тернера, синдром Нунан, отказ дать информированное согласие. Используя стандартизованные протоколы, дети и родители, члены семей были опрошены в соответствии с разработанным опросником. Для оценки относительного риска использовался моновариантный и мультивариантный анализ логистической регрессии и его интерпретация с вычислением отношения шансов и доверительного 95% интервала.

**Результаты.** Выявлены прогностически значимые комплексы факторов риска развития ожирения у детей: наследственный, включающийотягощенную семейную наследственность по ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету 2-го типа, патологии репродуктивной системы, и медицинский, включающий сочетанный гестоз I и II половины беременности, слабость родовой деятельности, низкую массу тела при рождении — менее 2800 г, искусственное вскармливание на 1-м году жизни.

**Выводы.** Для выявления лиц с повышенным риском формирования ожирения и возможного неблагоприятного течения ожирения информативным является анализ родословных и уточнение перинатального анамнеза ребенка.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, факторы риска.

### Введение

Распространенность ожирения в мире столь велика, что приобрела характер глобальной проблемы. Ожирение признано ВОЗ неинфекционной «эпидемией», которая сопровождается повышенным риском развития клинически важных сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, варикозной болезни и др. В 2005 г. в мире более 300 млн людей имели избыточную массу тела и ожирение. В случае сохранения имеющихся темпов возрастания заболеваемости прогнозируется, что к 2025 г. более 40% мужчин и 50% женщин будут иметь избыточный вес. Только в США от последствий ожирения умирает более 400 тыс. человек в год. Медицинские расходы и стоимость потери трудоспособности, связанной с ожирением, составляют более чем 100 млрд дол. в год [4]. Суммарный экономический вред ожирения превышает таковой в сравнении с онкологическими заболеваниями.

Особенно тревожным является стремительное возрастание распространенности ожирения среди детей и подростков. В США за последние 30 лет количество детей с ожирением увеличилось втрое: с 9% в 1960 г. до 35% в 2004 г. В Европе более 80 млн детей (15–40% детского населения) страдают избыточным весом и ожирением.

В Украине распространенность ожирения у детей, как и во всем мире, имеет тенденцию к возрастанию, но ввиду недостаточной диагностики патологии педиатрами, эндокринологами, врачами общей практики данный показатель остается значительно ниже по сравнению с экономически развитыми странами: 0,8–1,1% детского населения [2].

Известно, что ожирение сохраняют во взрослом возрасте 26–50% детей, имеющих его в дошкольном возрасте, 42–63% — в школьном и 70–80% — в подростковом периоде [3]. При условии, что хотя бы один из родителей подростка имеет ожирение или избыточную массу тела, ожирение у ребенка развивается минимум в 80% случаев. Изучение закономерностей возникновения и прогрессирования ожирения у детей на новом интегративном уровне позволит своевременно выявлять и корректировать имеющиеся нарушения, предупреждать развитие серьез-

ных осложнений. Не вызывает сомнений наследственная предрасположенность к данному заболеванию, однако в литературе сведения отражены недостаточно. Нет данных, какие наследственные факторы и факторы среды наиболее информативны относительно риска формирования ожирения.

**Цель** работы — изучить факторы риска ожирения у детей Одесского региона и разработать рекомендации по предупреждению ожирения у детского населения.

### Материалы и методы исследования

На протяжении 2003–2011 гг. на базе специализированного отделения Одесской областной детской клинической больницы, Областной детской консультативной поликлиники обследованы 144 ребенка (78 девочек и 66 мальчиков) в возрасте 3–17 лет с клинически подтвержденным диагнозом ожирения и 48 здоровых детей того же возраста в качестве группы сравнения (контрольная группа). Критерии включения в исследование: ожирение экзогенно-конституциональное, ожирение гипоталамическое, возраст старше 3 лет, возможность дать информированное согласие. Критерии исключения: синдром / болезнь Кушинга, синдром Тернера, синдром Нунан, отказ дать информированное согласие. Используя стандартизованные протоколы, дети и родители, члены семей были опрошены в соответствии с разработанным опросником. Для оценки относительного риска использовался моновариантный и мультивариантный анализ логистической регрессии и его интерпретация с вычислением отношения шансов (ОШ) и доверительного 95% интервала (ДИ) [1].

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа родословных семей детей с ожирением свидетельствовали о наличии негативных факторов среды. Так, в 39,6% случаев у будущих родителей (25,7% матерей, 13,9% отцов) к наступлению беременности пробандом отмечалась производственная вредность в течение 2–5 лет (работа в химическом производстве, тяжелом машиностроении, влияние ионизирующего излучения), что не отличалось от данных в группе сравне-

Таблица 1

Частота хронической патологии в семьях детей с ожирением и здоровых детей

Патология, анализируемая в родословных	Семьи пробандов		Уровень значимости, p
	дети с ожирением, % (n=144)	здоровые дети, % (n=48)	
Ожирение	82,6	25,0	<0,001
Гипертоническая болезнь	72,2	58,3	<0,05
Сахарный диабет 2-го типа	46,5	18,8	<0,01
Нарушения репродуктивной системы эндокринного генеза	45,6	27,1	<0,05
Заболевания щитовидной железы	17,4	12,5	>0,05
Онкологические заболевания	44,4	43,8	>0,05

ния (22,9% матерей и 25,0% отцов,  $p>0,05$ ). Сильный эмоциональный стресс в период беременности (болезнь и смерть близких родственников, тяжелые семейные конфликты и переживания, разводы) имел место у 21,5% матерей пробандов с ожирением и 27,1% матерей из группы сравнения ( $p>0,05$ ). Среди обследованных родителей злоупотребляли алкоголем и курили табак в период беременности 2 матери пробандов с ожирением и 1 мать из группы сравнения ( $p>0,05$ ).

Патологическое течение беременности отмечалось у 56,3% матерей пробандов с ожирением и у 47,9% матерей из группы сравнения ( $p>0,05$ ). Гестоз I половины беременности наблюдался у 14,6% матерей, гестоз II половины беременности — у 2,1%, что не отличалось от данных семей группы сравнения; сочетанный гестоз I и II половины беременности значительно преобладал у матерей детей с ожирением в сравнении с контрольной группой (16,7% против 6,3%,  $p<0,05$ ). Угроза прерывания беременности была у 17,4% матерей обследованных с ожирением и 22,9% матерей из группы сравнения ( $p>0,05$ ). У 45,1% матерей детей с ожирением и у 20,8% матерей из группы сравнения наблюдалась слабость родовой деятельности, которая требовала стимуляции или оперативной помощи роженицам ( $p<0,01$ ).

Рождение с низкой массой тела (менее 2800 г) отмечалось у 70,1% пробандов с ожирением и в 29,2% случаев контрольной группы ( $p<0,01$ ). На искусственном вскармливании находилось 46,5% детей с ожирением и 14,6% — из группы сравнения ( $p<0,01$ ).

Детские инфекционные заболевания отмечались в анамнезе 91,0% пробандов с ожирением. Чаще всего регистрировалась ветряная оспа (52,8%), второе место занимала краснуха (22,2%), реже определялись эпидемический паротит (5,6%), корь (6,3%) и скарлатина (3,5%). У 4,9% детей отмечался менингит. В группе сравнения статистически значимых отличий ни по одному инфекционному заболеванию не было ( $p>0,05$ ).

Установлено, что в неполных семьях воспитывались 27,1% детей с ожирением и 16,7% — из группы сравнения ( $p>0,05$ ). Эмоциональный стресс на почве конфликтов в школе и семье испытывали 54,2% больных с ожирением и 43,8% детей из группы сравнения ( $p>0,05$ ). Вредные привычки (табакокурение) имели место у 15,3% больных детей и 10,4% подростков из группы сравнения ( $p>0,05$ ).

Анализ родословных семей детей с ожирением позволил установить наличие отягощенной наследственности относительно хронической патологии во всех обследованных семьях (100%). Изучение структуры наследственной предрасположенности относительно хронической патологии выявило семейное накопление гипертонической болезни в 104 (72,2%) семьях, ожирения — в 119 (82,6%) семьях, сахарного диабета 2-го типа — в 67 (46,5%) семьях, заболеваний щитовидной железы — в 25 (17,4%) семьях, нарушений репродуктивной функции эндокринного генеза — в 66 (45,8%) семьях, онкологических заболеваний — в 64 (44,4%) семьях. Сравнение частоты этих заболеваний среди детей с ожирением и семей группы сравнения установило нарастание частоты ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, нарушений репродуктивной системы эндокринного генеза в семьях основной группы (табл. 1).

Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о наличии в перинатальном анамнезе и родословных у детей с ожирением таких негативных факторов, как патологическое течение беременности (сочетанный гестоз I и II половины беременности), осложненные роды (слабость родовой деятельности), рождение с низкой массой тела (менее 2800 г), искусственное вскармливание на первом году жизни, отягощенность семейного анамнеза по ожирению, гипертонической болезни и сахарному диабету 2-го типа.

Для количественной оценки вкладов наследственных и медицинских факторов риска развития ожирения

Таблица 2

Мультивариантный анализ факторов риска развития ожирения у детей

Фактор	ОШ	95% ДИ	P	Коэффициент регрессии, k <sub>r</sub>
Отягощенная семейная наследственность по ожирению	16,01	7,20–35,61	<0,05	5,95
Отягощенная семейная наследственность по гипертонической болезни	1,86	0,94–3,67	<0,05	2,16
Отягощенная семейная наследственность по сахарному диабету 2-го типа	3,77	1,70–8,35	<0,05	4,35
Отягощенная семейная наследственность по патологии репродуктивной системы	2,28	1,11–4,66	<0,05	1,21
Сочетанный гестоз I и II половины беременности	3,00	0,86–10,45	<0,05	1,35
Слабость родовой деятельности	3,13	1,45–6,75	<0,05	1,33
Низкая масса тела при рождении	5,70	2,78–11,69	<0,05	2,38
Искусственное вскармливание на 1-м году жизни	5,10	2,14–12,11	<0,05	2,12

в целом по всей выборке больных была построена математическая модель множественной регрессии, позволявшая ответить на вопрос, в какой мере определенные факторы наследственности и внешней среды могут объяснить варибельность характерных для ожирения фенотипических признаков. Из параметров модели множественной регрессии, представленных в таблице 2, видно, какие из проанализированных факторов значимо влияют на варибельность фенотипа и в какой мере. Высокая степень детерминации модели (73,7%) позволяет говорить о ведущей роли наследственности в развитии болезни. На основании анализа коэффициентов множественной регрессии установлено, что максимальный вклад среди наследственных факторов дает отягощенная наследственность по ожирению и сахарному диабету 2-го типа. Среди факторов внешней среды статистически значимый взнос в варибельность фенотипа делают: рождение с низкой массой тела, искусственное вскармливание на первом году жизни.

## Выводы

Проведенный анализ позволяет утверждать, что течение ожирения зависит от количества и сочетания патологических факторов, скрывающихся за отягощенной наследственностью и условиями пре- и постнатального развития.

Прогностически значимыми комплексами факторов риска развития ожирения являются: наследственный, включающий отягощенную семейную наследственность по ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету 2-го типа, патологии репродуктивной системы, и медицинский, включающий сочетанный гестоз I и II половины беременности, слабость родовой деятельности, низкую массу тела при рождении — менее 2800 г, искусственное вскармливание на 1-м году жизни. Для выявления лиц с повышенным риском формирования ожирения и возможного неблагоприятного течения ожирения информативным является анализ родословных и уточнение перинатального анамнеза ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко // Украинский медицинский часопис. — 2005. — № 2 (46). — С. 113—119.
2. Зелінська Н.Б. Синдром ожиріння у практиці дитячого ендокринолога / Н.Б. Зелінська // Клін. ендокринологія та ендокр. хірургія. — 2007. — № 2 (19). — С. 61—72.
3. Dietz W.H. Use of the BMI as a measure of overweight in children and adolescents / W.H. Dietz, T.N. Robinson // J. Pediatr. — 1998. — № 132. — P. 191—193.
4. Prevalence of maternal obesity in an urban center / H.M. Ehrenberg, L. Dierker [et al.] / Am. J. Obs. Gyn. — 2002. — № 5. — P. 1189.

### Фактори ризику ожиріння в дітей Одеського регіону

Ю.Г. Циунчик

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

**Мета** — вивчити чинники ризику ожиріння в дітей Одеського регіону і розробити рекомендації з попередження ожиріння в дитячого населення.

**Пацієнти і методи.** Протягом 2003—2011 рр. на базі спеціалізованого відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, Обласної дитячої консультативної поліклініки обстежено 144 дитині (78 дівчаток і 66 хлопчиків) віком 3—17 років із клінічно підтвердженим діагнозом ожиріння і 48 здорових дітей того ж віку в якості групи порівняння (контрольна група). Критерії включення в дослідження: ожиріння екзогенно-конституціональне, ожиріння гіпоталамічне, вік від 3 років, можливість дати інформовану згоду. Критерії виключення: синдром / хвороба Кушинга, синдром Тернера, синдром Нунан, відмова дати інформовану згоду. Використовуючи стандартизовані протоколи, діти і батьки, члени сімей були опитані відповідно до розробленого опитувальника. Для оцінки відносного ризику використовувалися моноваріантний і мультіваріантний аналіз логістичної регресії і його інтерпретація з обчисленням відношення шансів і довірчого 95% інтервалу.

**Результати.** Встановлено комплекси факторів ризику ожиріння в дітей: спадковий, що включає обтяжену сімейну спадковість з ожиріння, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу, патології репродуктивної системи, та медичний, що включає поєднаний гестоз I і II половини вагітності, слабкість пологової діяльності, низьку масу тіла при народженні (менше 2800 г), штучне вигодовування на 1-му році життя.

**Висновки.** Для виявлення осіб з підвищеним ризиком формування ожиріння і можливого несприятливого перебігу ожиріння інформативними є аналіз родоводів та уточнення перинатального анамнезу дитини.

**Ключові слова:** діти, ожиріння, фактори ризику.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):89-91;doi10.15574/PP.2015.63.89

### Obesity risk factors in children of the Odessa region

Yu.G. Tsiunchik

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Objective:** to study obesity risk factors in children of the Odessa region, and to develop recommendations for prevention obesity in the child population.

**Patients and methods:** During the 2003—2011yy. on the basis of a specialized department of the Odessa Regional Children's Hospital, the Regional Children's Consultative clinic has been examined 144 children (78 girls and 66 boys) in the age 3—17 years with clinically confirmed diagnosis of obesity and 48 healthy children of the same age as the comparison group (control group). Criteria for inclusion in the study were: exogenous constitutional obesity, hypothalamic obesity, age older than 3 years and the ability to give informed consent. Exclusion criteria were: syndrome / Cushing's disease, Turner syndrome, Noonan syndrome and refusing to give informed consent. Using standardized protocols, children and parents, and family members were interviewed in accordance with the developed questionnaire. For estimation of the relative risk were used monovariant and multivariate logistic regression analysis and its interpretation with the calculation of odds ratios and 95% confidence interval.

**Results.** Prognostically significant complexes of obesity risk factors in children were as follows: hereditary, including strong family heredity of obesity, hypertension diseases, type 2 diabetes, the reproductive system disorders, and medical, including combined mellitus of the I and II terms of pregnancy, powerless labor, low birth weight at birth (less than 2800 g) and artificial feeding during the 1st year of life.

**Conclusions.** For identification of the patients with an increased risk of obesity and the possible formation of an unfavorable course of obesity can be informative analysis of geniology and refinement of perinatal medical history of the child.

**Key words:** children, obesity, risk factors.

### Сведения об авторах:

**Циунчик Юлия Геннадьевна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1, неонатологии и биоэтики Одесского национального медицинского университета. Адрес: г. Одесса, ул. Ак. Воробьева, 3; тел. (048) 740-52-49.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.

## Патогенетическая роль окислительного гомеостаза на этапах формирования холестеринового холелитиаза у детей

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>«КУОЗ» Харьковская городская детская клиническая больница № 19, г. Харьков, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):92-95;doi10.15574/PP.2015.63.92

**Цель** — изучить параметры оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у детей на этапах формирования желчнокаменной болезни для оптимизации диагностики заболевания на ранней стадии.

**Пациенты и методы.** Обследовано 80 детей в возрасте 5–18 лет, у которых диагностирована желчнокаменная болезнь согласно клиническим протоколам. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 38 пациентов со II стадией болезни; 2-я группа — 42 ребенка с I стадией. Состояние прооксидантной системы проанализировано по наличию продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид) и белков (карбонилированные белки). Антиоксидантная активность плазмы оценена по показателям активности: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина. Группу контроля составили 18 практически здоровых детей.

**Результаты.** У большинства (91%) больных выявлен дисбаланс про- и антиоксидантной системы, что является фактором развития воспаления слизистой билиарного тракта — одного из звеньев механизма формирования желчнокаменной болезни. Выявлено повышение малонового диальдегида в двух группах; изменения достоверно ( $p < 0,05$ ) более выражены у детей 1-й группы по сравнению с группой контроля. Одинаково часто в группах (54,0% и 48,0%) отмечен низкий уровень карбонилированных белков. У 78,4% больных выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня церулоплазмина в крови. Активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы была ниже контрольных значений у более чем 75,1% детей обследованных групп. Полученные данные позволяют рассматривать оксидативный стресс, как один из факторов в патогенезе холелитиаза у детей.

**Выводы.** Определение показателей окислительной модификации липидов и белков с учетом активности антиоксидантных ферментов можно рассматривать как дополнительный критерий, ранний диагностический маркер начальных проявлений и прогрессирования холелитиаза у детей.

**Ключевые слова:** дети, желчнокаменная болезнь, окислительный гомеостаз, патогенез.

### Введение

В структуре заболеваний пищеварительного тракта у детей, наряду с гастродуоденальной патологией, преобладают заболевания желчевыводящей системы. В последние годы увеличилось число пациентов детского возраста с обменно-воспалительными заболеваниями билиарного тракта. Актуальной проблемой педиатрической гастроэнтерологии сегодня является желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и холестероз желчного пузыря у детей младшего возраста. Увеличилось число пациентов детского возраста с холелитиазом холестеринового генеза [5, 10]. На современном этапе ЖКБ рассматривается как проблема единой структурно-функциональной гепатобилиарной системы. К основным этиопатогенетическим факторам формирования холестеринового холелитиаза относятся: 1) перенасыщение желчи холестерином; 2) снижение сократительной способности желчного пузыря; 3) дисбаланс факторов нуклеации и антинуклеации [1, 2, 5]. В последние годы внимание исследователей уделяется изучению состояния липидного обмена как фактора развития и хронизации заболеваний билиарного тракта [1, 5, 10]. Метаболические нарушения при холепатиях в детском возрасте недостаточно исследованы, что требует дальнейшего изучения механизмов формирования патологии, новых подходов к диагностике на ранних стадиях заболевания. Патологический процесс при заболеваниях желчевыводящих путей сопровождается метаболическими изменениями, предшествующими клинической манифестации заболевания. На этапах формирования ЖКБ метаболические нарушения могут отражать особенности течения заболевания, характер нарушений. Биохимические изменения предшествуют клиническим проявлениям заболевания. Изменения метаболизма отражают характер патологических нарушений, что позволяет своевременно проводить коррекцию.

Одним из гомеостатических механизмов организма человека является свободнорадикальное окисление. В настоящее время окислительный стресс рассматривается в качестве одного из ключевых патогенетических ком-

понентов, инициирующих возникновение и развитие заболеваний пищеварительного тракта [8, 11, 13]. Система перекисного окисления липидов (ПОЛ) участвует в обеспечении компенсаторно-адаптационных процессов, происходящих при определенном уровне холестерина в мембране клеток, что обеспечивает их устойчивость к действию повреждающих факторов и, прежде всего, свободных радикалов. Окисление липидов в желчных кислотах, синтез эндогенного холестерина и липопротеинов, регулирующих перераспределение его между тканями, происходит в печени [12]. В свою очередь, функциональное состояние билиарного тракта оказывает влияние на синтетическую функцию печени опосредовано через ферментативные механизмы [12]. Важное значение имеют клеточно-молекулярные взаимоотношения состояния липидного обмена и структурно-функциональных изменений билиарной системы. Данные литературы свидетельствуют о том, что при различных патологических процессах происходит модуляция активности ферментов катаболизма карбонильных продуктов свободнорадикального окисления [11, 12]. Оксидативный стресс проявляется в усилении свободнорадикальных процессов за счет возникновения дисбаланса между скоростью образования и утилизации свободных радикалов [6, 8, 12]. Особое значение оксидативный стресс приобретает в качестве неспецифического фактора патогенеза различных заболеваний, в том числе билиарного тракта [3, 4, 7]. Цитотоксический эффект активных форм кислорода и других свободных радикалов связан с повреждением как липидного, так и белкового слоя клеток. В литературе последних лет обсуждается роль перекисного окисления белков (ПОБ) как более раннего маркера оксидативного стресса в сравнении с процессами активации ПОЛ [8, 12]. При билиарной патологии, как и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, происходят выраженные изменения окислительно-восстановительных процессов. Оксидативный стресс рассматривается как одно из звеньев патогенеза ЖКБ [8, 13]. По данным литературы, у взрослых пациентов с повышенным уровнем ПОЛ в пузырной

желчи в 80% случаев формируются желчные камни в течение 4–7 лет. По мнению Мараховского Ю.Х., усиление окисления компонентов желчи является интегративным и наиболее ранним фактором формирования камней. Уже на этапе развития сладжа при усилении самоокисления происходит агрегация и агломерация везикул желчи с продуктами ПОЛ с последующей кристаллизацией и осаждением макромолекулярных компонентов желчи.

В педиатрии данная проблема мало изучена. До настоящего времени не исследованы особенности данной ферментативной системы в организме при оксидативном стрессе, сопровождающем холелитиаз у детей. Недостаточно изученными остаются вопросы взаимодействия системы ПОЛ и ПОБ, а также системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у детей на этапах формирования ЖКБ, что определило актуальность проведенного исследования.

Работа выполнена в рамках НИР Харьковской медицинской академии последипломного образования «Структурно-функциональная характеристика заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей: принципы профилактики и лечения», № государственной регистрации 0111U003591.

**Цель** работы — изучить параметры оксидативного стресса и АОЗ у детей на этапах формирования ЖКБ для оптимизации диагностики заболевания на ранней стадии.

### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 80 детей в возрасте 5–18 лет (мальчики — 35 (42,7%), девочки — 45 (57,3%)), находившихся на стационарном (и амбулаторном) обследовании и лечении в соматическом и гастроэнтерологическом отделении городской детской клинической больницы № 19 г. Харькова по поводу ЖКБ. Критерии включения в исследование: возраст от 5 до 18 лет, наличие у ребенка ЖКБ. У всех родителей получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с задачами исследования, дети с ЖКБ были разделены на две группы: 1-ю группу составили 38 (47,5%) пациентов, у которых диагностирована ЖКБ (II стадия); 2-ю группу — 42 (52,5%) ребенка с ЖКБ (I стадия). Диагноз ЖКБ у детей верифицирован согласно протоколам диагностики и лечения [9]. Диагностический алгоритм включал: анализ клинико-anamnestических данных, ультразвуковое исследование (УЗИ) билиарного тракта с функциональной нагрузкой, дуоденальное зондирование (при I стадии ЖКБ) с последующей микроскопией желчи в поляризованном свете. Состояние прооксидантной системы проанализировано по наличию продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид — МДА) и ПОБ (карбонилированные белки — КБ). Антиоксидантная активность плазмы крови оценена по следующим показателям: активности супероксиддисмутазы (СОД), активности глутатионпероксидазы (ГПО), активности церулоплазмينا (ЦП). Группу контроля составили 18 практически здоровых детей. Клинический осмотр детей проведен с применением общепринятых методик физикального исследования и с учетом жалоб, предъявляемых детьми и их родителями. Оценены патогномные симптомы. УЗИ проведено на аппарате «Ultima PA». При динамической эхохолестистографии с функциональной нагрузкой определена кинетика желчного пузыря и тонус сфинктера Одди; изучены параметры оксидативного стресса и АОЗ у детей на этапах формирования ЖКБ для оптимизации диагностики заболевания на ранней стадии. При наличии «билиарного сладжа» в виде «замаскообразной желчи» проведено трехмоментное дуо-

денальное зондирование с последующей микроскопией образцов пузырьной желчи в поляризованном свете. Методом микроскопии желчи в поляризованном свете определено наличие анизотропной жидкокристаллической фазы, ее тип, время появления и тип твердокристаллических текстур (моногидрат холестерина, билирубинат кальция, кристаллы жирных кислот). Для оценки интенсивности ПОЛ использовано количественное определение следующих показателей: концентрация МДА в сыворотке крови определена спектрофлуориметрическим методом по Гаврилову В.Б. и др., концентрация КБ — по методу Дубининой Е.Е. и соавт.; активность СОД — по Костюк В.А.; активность ГПО — по методу Mills, ЦП — по методу Ravin. Статистическая обработка проведена с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel. При оценке достоверности различий средних показателей между признакам и использованы параметрические и непараметрические критерии. Результаты считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинико-anamnestических данных и результатов объективного обследования пациентов из групп наблюдения показал, что ведущими клиническими синдромами в обследованных детей с ЖКБ были: диспепсический (у 79,1% случаев) и болевой синдром (у 71,8% обследованных детей). Наиболее часто встречающимися жалобами диспепсического характера из предъявляемых больными двух групп являлись тошнота, снижение аппетита, при этом различия в частоте этих жалоб среди детей двух групп недостоверны ( $p > 0,05$ ). У детей с каменной стадией ЖКБ диспепсические расстройства встречались несколько чаще, чем при начальной стадии ЖКБ: изжога (22,1% и 17,4%), тошнота (29,3% и 23,7%), отрыжка (19,4% и 16,7%), «горечь» во рту (14,3% и 12,7%). Отмечались различия в локализации болей и характере болевого синдрома. У 54,2% больных с ЖКБ (II стадия) абдоминальные боли локализовались в правом подреберье, что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с начальной стадией ЖКБ (28,1%). Боли в околопупочной области достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладали у детей с ЖКБ I стадией (41,2%) по сравнению с больными ЖКБ со II стадией (21,4%). Одинаково часто дети в обеих группах предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области (22,7% при докаменной стадии и 19,7% при каменной стадии). На «разлитые» боли в животе предъявляли жалобы пациенты 1-й и 2-й групп (4,7% и 8% соответственно). Ноющие неинтенсивные боли чаще ( $p > 0,05$ ) встречались у детей 1-й группы (ЖКБ II стадия) — 37,2%, чем в группе детей 2-й группы (ЖКБ I стадия) — 27,1%. «Тупые» боли достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще наблюдались у детей с каменной стадией ЖКБ (71,5%), чем среди детей с начальной стадией (28,4%). Факторами, провоцирующими начало боли, у детей обеих групп были: нарушения режима питания, эмоциональное напряжение. Боли возникали у всех обследованных детей одинаково часто в разное время суток.

Согласно полученным данным, наиболее частым нарушением кинетико-тонического статуса мочевыводящих путей была гипокинезия желчного пузыря в сочетании с гипотонией или дистонией сфинктерного аппарата. При проведении фракционного УЗИ желчного пузыря у детей 1-й и 2-й групп примерно одинаково часто выделялись следующие типы функционального расстройства: гипокинетический тип — у 83,4% и 78,6%, гиперкинетический

Таблица

Показатели свободнорадикальных процессов у детей с желчнокаменной болезнью

Показатель	ЖКБ (I ст.) (n=42)	ЖКБ (II ст.) (n=38)	Группа контроля
ГПО, мкмоль/мл/мин	9,88±0,51	9,08±0,06*	10,13±0,31
СОД, Ед/мл	1,29±0,04*	1,18±0,05*	1,42±0,03
Церулоплазмин, мг/л	215,41±0,06	226,16±5,40	340,12±5,06
КБ, Ед/мл	0,92±0,04*	0,99±0,04*	0,79±0,07
Индукцированное ПОЛ, мкмоль МДА /мл сыворотки мин;	0,11±0,31	0,17±0,06	0,07±0,02

Примечание: \* –  $p < 0,05$  относительно группы контроля.

тип – у 16,6% и 21,4% соответственно. Определение тонуса сфинктера Одди показало, что достоверно чаще у детей с начальной стадией ЖКБ тонус не был нарушен (19,2% против 4,1%,  $p < 0,05$ ); вдвое меньше детей было с повышенным тонусом (14,1% против 28,5%,  $p < 0,05$ ); одинаково часто отмечались варианты со снижением тонуса сфинктера Одди – 66,7% и 67,4%.

Анализ данных микроскопии желчи в поляризованном свете у пациентов при отсутствии камней в желчном пузыре показал наличие дисклинационного типа кристаллизации желчи с минимальными и выраженными изменениями микроскопической картины, что характеризует предкаменную стадию ЖКБ (у 76,3% пациентов). У 23,7% больных данной группы отмечалось ускорение сроков кристаллизации.

Согласно данным проведенного исследования, у детей с ЖКБ наблюдались разнонаправленные нарушения системы ПОЛ и ПОБ; системы АОЗ. Оксидативный стресс и дисбаланс антиоксидантной системы выявлялся у 91,0% обследованных больных. Одновременное повышение уровня вторичных продуктов ПОЛ и снижение основных показателей системы АОЗ является фактором развития воспаления слизистой билиарного тракта – одного из звеньев механизма формирования желчных камней. Данные показателей свободнорадикальных процессов у детей с ЖКБ представлены в таблице.

Выявлено повышение МДА у детей 1-й (86,9%) и 2-й (83,2%) групп. Изменения были более выражены у детей первой группы (ЖКБ II стадия) по сравнению с группой контроля. В то же время, показатели МДА были в пределах нормальных значений у 7,0% детей 1-й и у 9,3% 2-й группы; сниженное содержание МДА зарегистрировано как в 1-й (у 6,1%), так и во 2-й (7,5%) группах. Известно, что интенсивность процессов ПОЛ коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса. Таким образом, активация ПОЛ является фактором развития воспаления слизистой билиарного тракта – одного из звеньев механизма формирования ЖКБ. Полученные результаты подтверждают данные о роли фактора воспаления слизистой билиарного тракта как одного из ведущих признаков патологического процесса при ЖКБ. Накопление продуктов ПОЛ – один из маркеров патологического процесса как на предкаменной стадии, так и на стадии сформированных камней, что позволяет рассматривать показатели ПОЛ как ранний диагностический маркер ЖКБ. Окислительная деструкция белков, изменение уровня показателей ПОБ, по данным литературы, является более ранним маркером оксидативного стресса.

Повышение показателей прооксидантов (МДА, КБ) можно рассматривать как критерий раннего выявления метаболических нарушений на начальном этапе формирования ЖКБ. В группах наблюдения одинаково часто (54,0% и 48,0%) отмечался низкий уровень КБ по сравнению с группой контроля. Изучение показателей АОЗ показало, что содержание СОД и ГТП было снижено у большинства детей в двух группах; так уровень СОД был снижен у 71,4% и 89,2% соответственно; уровень ГТП ниже контрольных значений выявлен в 74,0% случаев в 1-й группе и 68,7% во 2-й группе. Исследование ЦП как показателя системы АОЗ у детей с ЖКБ показало, что в большинстве (78,4%) случаев выявлялось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение его уровня в крови по сравнению с группой контроля (27,1%). У детей с повышенными значениями МДА, КБ наблюдались низкие значения активности СОД и ГПО, отсутствовала компенсаторная реакция системы АОЗ, что характеризует проявления оксидативного стресса. Определяющими для оксидативного стресса являются соотношения показателей прооксидантной системы и системы АОЗ.

Таким образом, установлено, что у детей с ЖКБ достоверно повышена активность ПОЛ и ПОБ на фоне снижения АОЗ плазмы крови, что определяет необходимость назначения антиоксидантной терапии. Степень выраженности и характер изменений показателей зависят от степени метаболических нарушений на этапах формирования холелитиаза. Полученные результаты подтверждают современные литературные данные о роли оксидативного стресса при ЖКБ.

### Выводы

На основании проведенного исследования определены особенности окислительного гомеостаза на основе показателей оксидативного стресса у детей с ЖКБ. Показано, что у детей с ЖКБ наблюдается окислительный дисбаланс, который характеризуется повышением активности процессов свободнорадикального окисления липидов и белков при снижении активности системы АОЗ. Полученные данные позволяют рассматривать оксидативный стресс как один из факторов в патогенезе холелитиаза у детей.

### Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем необходимо изучить механизмы развития нарушений метаболизма липидов на этапах формирования ЖКБ, степень выраженности и характер изменений показателей антиоксидантной защиты в зависимости от стадии заболевания; разработать способы метаболической коррекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей у детей. Расширенные протокольные характеристики / Ю.В. Белоусов. — Харьков: Факт, 2012. — 125 с.
2. Желчнокаменная болезнь у детей: современные представления, варианты терапии и профилактика / Н.Б. Думова, В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова



- [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2008. — № 1. — С. 25—30.
- Желчнокаменная болезнь: возможности дифференцированного подхода к лечению и нерешенные вопросы / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, М.В. Кукош [и др.] // Медицинский альманах. — 2011. — № 2 (15). — С. 78—82.
  - Захарова И.Н. Возможности антиоксидантной терапии при функциональных расстройствах билиарного тракта у детей / И.Н. Захарова, С.В. Шишкина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — Москва, 2011. — С. 243—244.
  - Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения): учеб.-метод. пособие / под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запрудновой. — Москва, 2010. — 36 с.
  - Показатели оксидативного стресса у детей подросткового возраста при дисплазии соединительной ткани / Т.В. Починок, А.В. Павленко, Т.В. Веселова [и др.] // Педиатрия. — 2013. — Т. 92, № 6.
  - Современные проблемы и направления профилактики болезней органов пищеварения в детском возрасте / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитоновая, Л.В. Богомаз // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 6. — С. 4—14.
  - Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей с дисфункцией билиарного тракта / Е.Е. Краснова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — Москва, 2013. — С. 218—220.
  - Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ № 59 від 29.01.2013 [Електронний документ] / Міністерство охорони здоров'я України : офіційний веб-сайт. — Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/doc-files/dod59\\_2\\_2013.pdf](http://www.moz.gov.ua/doc-files/dod59_2_2013.pdf) (дата звернення: 12.12.2014). — Назва з екрана.
  - Шутова Е.В. Современные направления совершенствования диагностики, профилактики, патогенетической коррекции холестеринового холелитиаза в детском возрасте / Е.В. Шутова // Современная педиатрия. — 2012. — № 1 (41). — С. 110—113.
  - Oliver S.R. Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children / S.R. Oliver // J. Pediatr. Obes. — 2010. — Vol. 5, № 5. — P. 436—444.
  - Pirincioglu D. Malondialdehyde and protein carbonyl levels as biomarkers of oxidative stress in subjects with familial hypercholesterolemia / A.P. Pirincioglu, D. Gokalp, G. Kizil // Clin. Biochem. — 2010. — № 43 (150). — P. 1220—1224.
  - Venneman N.G. Pathogenesis of gallstones / N.G. Venneman, K.J. van Erpecum // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2010. — Vol. 39, № 2. — P. 171—183.

### Патогенетична роль окислювального гомеостазу на етапах формування холестеринового холелітіазу в дітей О.В. Шутова<sup>1</sup>, Н.В. Павленко<sup>1</sup>, О.Б. Михайлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>«КЗОЗ» Харківська міська дитяча клінічна лікарня № 19, м. Харків, Україна

**Мета** — вивчити параметри оксидативного стресу і антиоксидантного захисту в дітей на етапах формування жовчнокам'яної хвороби для оптимізації діагностики захворювання на ранній стадії.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 80 дітей віком 5–18 років, в яких діагностовано жовчнокам'яну хворобу згідно з клінічними протоколами. Пацієнти були розділені на дві групи: 1-а група — 38 пацієнтів із II стадією хвороби; 2-а група — 42 дитини з I стадією. Стан прооксидантної системи проаналізований за наявності продуктів перекисного окислення ліпідів (малоновый діальдегід) і білків (карбонільовані білки). Антиоксидантна активність плазми оцінена за показниками активності: супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, церулоплазміну. Групу контролю склали 18 практично здорових дітей.

**Результати.** У більшості (91,0%) хворих виявлено дисбаланс про- та антиоксидантної системи, що є чинником розвитку запалення слизової біліарного тракту — одного з ланок механізму формування жовчнокам'яної хвороби. Виявлено підвищення малонового діальдегіду у двох групах; зміни достовірно ( $p < 0,05$ ) більш виражені у дітей 1-ї групи порівняно з групою контролю. Однаково часто в групах (54,0% і 48,0%) відзначено низький рівень карбонільованих білків. У 78,4% хворих виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня церулоплазміну у крові. Активність супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази була нижчою за контрольні значення у більш ніж 75,1% дітей обстежених груп. Отримані дані дали змогу розглядати оксидативний стрес як один із факторів у патогенезі холелітіазу в дітей.

**Висновки.** Визначення показників окисної модифікації ліпідів і білків з урахуванням активності антиоксидантних ферментів можна розглядати як додатковий критерій, ранній діагностичний маркер початкових проявів і прогресування холелітіазу в дітей.

**Ключові слова:** діти, жовчнокам'яна хвороба, окисний гомеостаз, патогенез.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):92-95;doi10.15574/PP.2015.63.92

### Pathogenetic role of oxidative homeostasis in the stages of cholesterol cholelithiasis in children

O.V. Shutova<sup>1</sup>, N.V. Pavlenko<sup>1</sup>, O.B. Mikhailova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkov medical academy of postgraduate education, Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkov City Children's Clinical Hospital № 19, Kharkov, Ukraine

**Purpose** — to study the parameters of oxidative stress and antioxidant protection of children on the stages of gallstone disease in order to optimize the diagnosis of the disease at an early stage.

**Patients and methods.** According to the clinical protocols (Clinical Guidelines) 80 children at the age of 5–18 years with gallstone disease were examined. Patients were divided into two groups: 1 group — 38 patients with cholelithiasis (II stage); group 2 — 42 children with gallstone disease (I stage). Prooxidant state system was analyzed by the presence of products of lipid peroxidation (malondialdehyde) and protein (carbonylated proteins). The antioxidant activity of plasma was evaluated in terms of the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, ceruloplasmin. The control group was consisted of 18 healthy children.

**Results.** The majority of patients (91.0%) had imbalance of pro- and antioxidant system. This is a factor of the development of mucosal inflammation of the biliary tract, which is one of the links of the mechanism of formation of cholelithiasis. The increase of malondialdehyde was determined in two groups; change significantly ( $p < 0.05$ ) was more pronounced in children of the 1-st group when compared with the control group. Equally often in both groups (54.0% and 48.0%) was determined a low level of carbonylated proteins. A significant ( $p < 0.05$ ) reduction of the ceruloplasmin in the blood had 78.4% of patients. Superoxide dismutase activity and glutathione peroxidase below control values were determined in more than 75.1% of the patients in groups. The obtained data allow us to consider oxidative stress as a factor in the pathogenesis of cholelithiasis in children.

**Conclusions.** Definition of indicators of oxidative modification of lipids and proteins with the activity of antioxidant enzymes can be considered as an additional criterion, an early diagnostic marker for early manifestations and progression of cholelithiasis in children.

**Key words:** children, cholelithiasis, oxidative homeostasis and pathogenesis.

### Сведения об авторах:

**Шутова Елена Валентиновна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел. (057) 725 03 58.

**Павленко Наталия Владимировна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел. (057) 725 03 58.

**Михайлова Ольга Борисовна** — «КУОЗ» Харьковская городская детская клиническая больница № 19.

Адрес: г. Харьков, ул. Котлова, 19; тел. (057) 725 03 58.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.

Т.Є. Шумна, В.І. Мазур

## Оптимізація лікування коморбідних порушень органів травлення у дітей з алергічними захворюваннями

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):96-99;doi10.15574/PP.2015.63.96

**Мета** — оптимізувати лікування коморбідних порушень органів травлення у дітей з алергічними захворюваннями.

**Пацієнти та методи.** Наведено дані про обстеження і лікування 175 дітей (93 хлопчики і 82 дівчинки) віком 3–18 років з алергічною патологією. Основну групу, до комплексної терапії яких був включений тіотриазолін, склали 100 дітей (56 хлопчиків і 44 дівчинки). Контрольну групу склали 75 дітей (37 хлопчиків та 38 дівчаток), до комплексної терапії яких не включали тіотриазолін. Отримані результати оброблені за допомогою традиційних статистичних методів.

**Результати.** У 66% дітей з алергічними захворюваннями до патологічного процесу залучався шлунково-кишковий тракт. Виявлені зміни підшлункової залози і печінки при алергічних захворюваннях зворотні і можуть трактуватися як реактивні.

**Висновки.** Наведені результати наших спостережень свідчать про обґрунтованість включення тіотриазоліну до комплексної терапії алергічних захворювань у дітей.

**Ключові слова:** діти, алергічні захворювання, дерматореспіраторний синдром, органи травлення.

### Вступ

Патогенетичну основу алергічних реакцій та захворювань становлять зміни імунного статусу організму, що виникають унаслідок сенсibiliзації його до різних екзо- та ендоджергенів [7, 8, 9]. Проникнення алергенів в організм може забезпечуватись інгаляційним шляхом, парентерально та через шлунково-кишковий тракт. Одним із факторів, що значною мірою спричиняють розвиток алергічних захворювань, є реактивні, дискінетичні та ферментативні порушення функції органів травлення [5]. Також від функції печінки як головного бар'єрного органу залежить детоксикація алергенів [1].

Відомо, що тісний анатомо-фізіологічний зв'язок підшлункової залози з гепатобіліарними та гастроудоденальними зонами приводить до поєднаного ураження цих органів. Безумовно, що рання діагностика патології печінки та підшлункової залози і своєчасна цілеспрямована терапія допоможуть, в одних випадках, попередити хронізацію функціональних порушень, в інших — призупинити прогресування запального процесу в підшлунковій залозі та печінці [5].

Ідеальна модель лікування алергічної патології залежно від їх клінічної форми, тяжкості та періоду захворювань передбачає використання загальноприйнятих за міжнародними стандартами лікарських препаратів (антигістамінних, глюкокортикостероїдів (інгаляційних, топічних, системних), інгібіторів лейкотрієнових препаратів, β2-адреномиметиків короткої та тривалої дії, метилксантинів та за потребою можна додавати мембраностабілізатори, адсорбенти. Тільки в періоді ремісії застосовують алергенспецифічну імунотерапію з причинно значущим алергеном. Одним із таких препаратів є тіотриазолін, який протизапальні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні, антирадикальні, кардіо- та гепатопротекторні властивості, поліпшує мікро- та макрогемодинаміку, нормалізує функції основних внутрішньоклітинних месенджерів, які коригують метаболічні процеси. Тіотриазолін об'єднує властивості декількох синдромальних і симптоматичних препаратів. З іншого боку, тіотриазолін є ефективним при вентиляційній та тканинній гіпоксії, тобто ліквідує прояви дихальної недостатності на тканинному рівні, зменшуючи бронхіальну обструкцію. Властивість зберігати енергетичний запас клітин забезпечує ефективність тіотриазоліну при поєднанні алергічної та супутньої гепатобіліарної патології [6].

**Мета** роботи — оптимізувати лікування коморбідних порушень органів травлення у дітей з алергічними захворюваннями.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 175 дітей (93 хлопчики та 82 дівчинки) віком 3–18 років з алергічною та супутньою патологією органів травлення. Основну групу склали 100 дітей (56 хлопчиків і 44 дівчинки), серед яких з бронхіальною астмою (БА) було 44 (44%) дитини, з атопічним дерматитом (АД) — 41 (41%), з алергічним кон'юнктивітом (АК) — 15 (15%) хворих. До комплексного лікування цих дітей був включений тіотриазолін. Контрольну групу склали 75 дітей (37 хлопчиків та 38 дівчаток), до комплексної терапії яких не включали тіотриазолін. У контрольній групі спостерігалось 30 (42,86%) дітей з БА, 30 (42,86%) хворих з АД і 15 (20%) дітей з АК.

Клінічна картина захворювань як в основній, так і в контрольній групі зіставлялася за ступенем тяжкості та періодом процесу з рівномірним розподілом по групах спостереження. До того ж серед усіх дітей з БА у 28 (37,8%) хворих спостерігався дерматореспіраторний синдром. Середньотяжкий перебіг БА відмічався у 77% хворих, тяжкий — у 10,8%, легкий — у 9,46%. У 7 дітей з дерматореспіраторним синдромом та БА шкірний процес був розповсюдженим та у 21 — локалізованим. У хворих з АД локалізована форма захворювання була в 39,4% випадків, розповсюджена — в 60,8%. Усім дітям проводилося комплексне обстеження, враховувалися скарги, анамнестичні та клінічні дані, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, оцінка їх динаміки при лікуванні. Для оцінки функції органів травлення визначалися рівні ліпази, амілази в крові та діастази в сечі, копрологічні дослідження калу. У всіх хворих проводилося біохімічне дослідження крові (визначалися рівні аланін- та аспартатамінотрансферази, тимолова проба, вміст загального протеїну та його фракції, рівень білірубіну і холестерину). Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (підшлункової залози, печінки та жовчного міхура) проводилося до та після курсу лікування. У комплексному лікуванні дітей основної групи застосовувався тіотриазолін, тривалість курсу лікування — 4 тижні. Отримані результати опрацьовувалися за допомогою традиційних статистичних методів [4].

Таблиця 1

Розподіл дітей залежно від клінічної форми захворювання та віку

Вік, роки	Основна група						Контрольна група					
	БА n=44		АД n=41		АК n=15		БА n=30		АД n=30		АК n=15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3–5	6	13,64	14	34,15	1	6,67	3	10	11	36,67	1	6,7
6–9	12	27,27	8	19,5	2	13,33	10	33,3	4	13,33	2	13,3
10–12	13	29,55	7	17,1	4	26,67	8	26,67	4	13,33	3	20
13–15	7	15,9	8	19,51	4	26,67	5	16,67	6	20	2	13,3
16–18	6	13,64	4	9,76	4	26,67	4	13,33	5	16,67	2	13,3

### Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл дітей по групах залежно від основних клінічних форм та віку наведено в таблиці 1.

За результатами дослідження встановлено, що діти частіше хворіли на БА та АД, ніж АК ( $p < 0,001$ ). АД переважав у структурі нозологій дітей віком 3–5 років, а БА та АК частіше реєструвались у дітей від 5 років.

Аналіз анамністичних даних у дітей з алергічними захворюваннями встановив, що у 116 (66,28%) хворих відмічався больовий абдомінальний синдром, у 49,7% випадків біль носив нападоподібний характер і частіше всього не був пов'язаний зі вживанням їжі. Також мало місце зниження апетиту та схильність до закрепів. При більш поглибленому обстеженні дітей з больовим абдомінальним синдромом і проведенні у них ультразвукового дослідження були виявлені зміни з боку підшлункової залози та жовчовивідних шляхів у всіх дітей, але ступінь їх вираженості був різним. Так, у 46,55% хворих відмічалось збільшення розмірів жовчного міхура за рахунок його довжини (до 7–10 см відповідно віку). Аномалії форми жовчного міхура спостерігались у 83,6% дітей, причому S-подібна його форма – у 8,6%, перегини в області дна, тіла або шийки – у 62,93%, S-подібна шийка – у 5,17% хворих. У 31,9% хворих реєструвалась дискінезія жовчовивідних шляхів. У 10,3% дітей віком від 10 років мало місце потовщення стінок жовчного міхура (більше 3 мм), що розцінювалось нами з урахуванням клінічних проявів як ознаки хронічного холециститу. Слід відмітити, що перераховані зміни жовчного міхура не відображались на стані паренхіми печінки, яка була без ознак видимих змін у всіх обстежених дітей.

Ехографічні ознаки змін підшлункової залози реєструвались у 21,55% дітей. Дифузне її збільшення при незмінній паренхімі спостерігалось у 86,2% випадків (в області головки – до 16–23 мм, тіла – до 14–20 мм, хвоста – до 20–28 мм залежно від віку). Тільки у 18,97% хворих розміри залози в області головки та тіла були в межах вікової норми, а її збільшення відмічалось лише в області хвоста. Дифузне збільшення підшлункової залози за рахунок набряку паренхіми мало місце у 7,8% дітей, ділянки ущільнення паренхіми – у 9,5% хворих, переважно у дітей старших вікових груп. У 51,7% хворих реєструвалось ущільнення стінок судин у паренхімі підшлункової залози, причому частіше в області хвоста і рідше в області тіла та головки.

Індивідуальний анамністичний аналіз історій хвороби та амбулаторних карт показав, що зміни підшлункової залози у вигляді збільшення різних відділів органу при незмінній паренхімі відмічались вже з 1-го року життя та найбільше були виражені у хворих із розповсюдженою формою АД. «Застійний» жовчний міхур та його різноманітні деформації реєструвались вже з перших років життя в цих дітей, ущільнення або потовщення його стінок спостерігалось у хворих із тривалим перебігом захворювання. Більш виражені зміни підшлункової залози у вигляді її

дифузного збільшення за рахунок набряку паренхіми або наявності ділянок ущільнення в ній зустрічались рідше, але переважно у хворих із дерматореспіраторним синдромом.

Слід зазначити, що показники виявлених змін підшлункової залози при ультразвуковому дослідженні прямо корелювали зі ступенем і полівалентністю сенсibiliзації (рівень загального IgE коливався у межах 110–2500 МО/мл) і тривалістю захворювання до 5–7 років. Не можна виключити, що функціональні порушення органів травлення з віком переходять в органічні, тобто має місце схильність до хронізації процесу (у 10,3% обстежених дітей старших вікових груп реєструвались ознаки хронічного холециститу, у 3,4% – хронічного панкреатиту) [5].

Виявлені зміни підшлункової залози в дітей з алергічними захворюваннями часто супроводжувались не тільки загальноприйнятим больовим симптомом у точці Мейо-Робсона, зоні Шофара, лівому підребер'ї, але й у точці жовчного міхура та наявністю закрепів або диспенсичними проявами.

Дослідження діастази крові та амілази сечі, функціональних проб печінки не виявили яких-небудь патологічних відхилень в обстежених хворих. Тільки при копрологічному дослідженні спостерігались незначні зміни у вигляді неперетравленої клітковини, крохмалю, волокон.

Виявлені зміни підшлункової залози та печінки свідчили, по-перше, про загальну реакцію організму на вплив екоалергенів. При цьому зміни при ехографічному обстеженні були знахідкою, і з боку органів шлунково-кишкового тракту клінічних проявів не було. По-друге, під впливом алергенів підшлункова залоза виступає як шоківий орган. В останньому випадку ехографічні дані реєстрували не тільки її збільшення, але й характерні зміни паренхіми. У цих хворих завжди виявлялися зміни в копрограмі, транзиторне збільшення рівня діастази сечі.

Враховуючи патогенетичні механізми, що лежать в основі ураження підшлункової залози у дітей з алергічними захворюваннями, особливо з дерматореспіраторним синдромом, призначалась дієтотерапія з виключенням облігатних алергенів, терапія згідно з протоколами лікування алергічної патології та засоби, що усували супутні порушення функції підшлункової залози, жовчного міхура, печінки [2, 3, 5, 6]. Для усунення порушень гепатобілярної системи та підшлункової залози застосовувався тіотриазолін, що має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протизапальну, імуномодулюючу, гепатопротекторну дію та нормалізує жовчовидільну і детоксикаційну функцію печінки, який призначався в дозі 10 мг/кг три рази на добу протягом 4 тижнів [6]. Так, при тяжкому перебігу алергічного захворювання та загостренні процесу з боку органів травлення тіотриазолін застосовувався парентерально – 1 мл 1% розчину дітям до 5 років та 2 мл – дітям від 5 років із подальшим продовженням перорального прийому препарату; при АД призначалася мазь тіотриазо-

Розподіл позитивних ефектів при застосуванні тіотриазоліну в дітей

Ознака	Основна група			Контрольна група		
	БА n=44	АД n=41	АК n=15	БА n=30	АД n=30	АК n=15
	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%
Купирування гостроти процесу на 2–3-й день	41/ 93,2 <sup>°</sup>	38/ 92,7 <sup>*</sup>	12/ 80 <sup>•</sup>	16/ 53,3	13/ 43,3	7/ 46,7
Відсутність скарг на 2–3-й день	39/ 88,6 <sup>°</sup>	37/ 90,2 <sup>*</sup>	12/ 80 <sup>•</sup>	13/ 43,3	11/ 36,7	5/ 33,3
Нормалізація самопочуття та об'єктивного стану на 5-й день	44/ 100 <sup>°</sup>	39/ 95,1 <sup>*</sup>	15/ 100 <sup>•</sup>	12/ 40,0	14/ 46,7	8/ 53,3
Досягнення ремісії через 7 днів	44/ 100 <sup>°</sup>	41/ 100 <sup>*</sup>	15/ 100 <sup>•</sup>	19/ 63,3	18/ 60,0	9/ 60,0

Примітка: (°); (\*); (•) –  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

ліну для зовнішнього застосування на уражену шкіру; при АК застосовувались 1% очні краплі тіотриазоліну.

На фоні комплексного лікування в обстежених дітей значно зменшувались або повністю щезали клінічні прояви хвороби, що супроводжувалось найбільш низькими значеннями загального IgE (74–940 МО/мл), а реактивні прояви зникали протягом 2 тижнів. Основні ефекти застосування тіотриазоліну наведено в таблиці 2. Встановлено, що при застосуванні тіотриазоліну для лікування алергічних захворювань у дітей в основній групі швидко вдавалось досягти купирування гостроти захворювання на 2–3-й день, у них вже на 2–3-й день були відсутні скарги, на 5-й день нормалізувалось самопочуття та об'єктивний стан, через 7 днів була досягнута ремісія. В основній групі у 92% дітей на 5-й день нормалізувались показники ферментів печінки (проти 35,7% з групи порівняння),  $P < 0,05$ .

Строки виникнення клініко-лабораторної ефективності при застосуванні тіотриазоліну мали прямий кореляційний зв'язок із наявністю ( $r = +0,4$ ,  $p < 0,05$ ) та частотою

виникнення коморбідних станів дитини ( $r = +0,6$ ,  $p < 0,05$ ) і зворотний — зі строком початку ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ) і тривалістю початої терапії ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ). Усі діти переносили лікування добре, побічних реакцій і небажаних явищ при застосуванні тіотриазоліну не було.

Наведені результати наших спостережень свідчать про обгрунтованість комплексної терапії алергічних захворювань у дітей.

## Висновки

У 66% дітей з алергічними захворюваннями до патологічного процесу залучаються органи травлення.

Виявлені зміни підшлункової залози та печінки при алергічних станах зворотні та розцінюються як реактивні.

Для лікування реактивних змін печінки та підшлункової залози у дітей з алергічними захворюваннями більш ефективною є комплексна терапія з включенням тіотриазоліну як препарату з мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією.

## ЛІТЕРАТУРА

- Алешина Р.М. Клинико-иммунопатогенетические особенности аллергических заболеваний и их профилактика в промышленном регионе Донбасса: автореф. дис. .... д.мед.н. / Р.М. Алешина. — Киев, 2005. — 38 с.
- Збірка протоколів надання медичної допомоги при алергічних захворюваннях / Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України». — Вінниця, 2011. — 169 с.
- Магнійвімісні препарати: фармакологічні властивості, застосування. — Запоріжжя-Київ, 2007. — 124 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — Москва: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
- Свінцицький А.С. Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення: практ. пос. для лікарів загальної практики / А.С. Свінцицький. — Київ, 2004. — 240 с.
- Тиотриазолин, фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, С. Чекман [и др.]. — Запорожье-Львов, 2005. — 156 с.
- Differens in allergic sensitization by self-reported race and genetic ancestry / J.J. Yang, E.G. Burchard, S. Choudhry [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 122. — P. 820–827.
- Wahn U. Allergy epidemics, solidarity and support to countries through pediatric Allergy and Immunology / U. Wahn, P.M. Matricardi, D. Kollmann // Pediatric Allergy and Immunology. — 2011. — Vol. 22, № 4. — P. 349.
- Yuksel H. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey / H. Yuksel, G. Dinc, A. Sakar // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 18 (1). — P. 31–35.

### Оптимизация лечения коморбидных нарушений органов пищеварения у детей с аллергическими заболеваниями Т.Е. Шумная, В.И. Мазур

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

**Цель** — оптимизировать лечение коморбидных нарушений органов пищеварения у детей с аллергическими заболеваниями.

**Пациенты и методы.** Представлены данные об обследовании и лечении 175 детей (93 мальчика и 82 девочки) в возрасте 3–18 лет с аллергической патологией. Основную группу, в комплексную терапию которых был включен тиотриазолин, составили 100 детей (56 мальчиков и 44 девочки). Контрольную группу составили 75 детей (37 мальчиков и 38 девочек), в комплексную терапию которых не включали тиотриазолин. Полученные результаты обработаны с помощью традиционных статистических методов.

**Результаты.** У 66% детей с аллергическими заболеваниями в патологический процесс вовлекался желудочно-кишечный тракт. Выявленные изменения поджелудочной железы и печени при аллергических состояниях обратимы и могут трактоваться как реактивные.

**Выводы.** Представленные результаты наших наблюдений свидетельствуют об обоснованности включения тиотриазолина в комплексную терапию аллергических заболеваний у детей.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, дерматореспираторный синдром, поджелудочная железа, печень.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):96-99;doi10.15574/PP.2015.63.96

**Optimization of treatment of comorbid disorders of the digestive system in children with allergic diseases**

*T.E. Shumnya, V.I. Mazur*

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

**Objective:** to optimize the treatment of comorbid disorders of the digestive system in children with allergic diseases.

**Patients and methods.** The data on the examination and treatment of 175 children (93 boys and 82 girls) in the age 3–18 years with allergic diseases are presented. The main group of children consisted of 100 children (56 boys and 44 girls). This group in addition to the complex therapy had received tiotriosolini. The control group consisted of 75 children (37 boys and 38 girls) and had received complex therapy without tiotriosolini. The obtained results were processed with the use of conventional statistical methods.

**Results.** In 66% of children with allergic diseases to the pathological process was involved the gastrointestinal tract. The revealed changes of the pancreas and liver during the allergic condition are reversible and can be interpreted as reactive.

**Conclusions.** Obtained results of our observations indicate about the necessity of the inclusion of tiotriosolini in the complex therapy of allergic diseases in children.

**Key words:** allergic diseases, dermatorespiratory syndrome, pancreas, liver.

**Сведения об авторах:**

**Шумная Тамила Евгеньевна** — д.мед.н., доц. каф. факультетской педиатрии Запорожского ГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (061) 224-94-07.

**Мазур Виктория Ивановна** — к.мед.н., доц. каф. факультетской педиатрии Запорожского ГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (061) 224-94-07.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.

**НОВОСТИ**

**Квиташвили подписал приказ о начале кампании вакцинации от полиомиелита**

Министр здравоохранения Александр Квиташвили заявил, что на сегодняшний день в Украине уже подписаны все необходимые документы, чтобы начать кампанию по вакцинации от полиомиелита и ликвидации вспышки болезни.

Он объяснил длительную паузу до начала кампании вакцинации с момента выявления больных полиомиелитом детей тем, что готовилась она очень тщательно, нужно было время на тренинги медиков и исполнение всех международных нормативов и инструкций для ее проведения.

Как передает МОЗ, об этом Квиташвили сказал сегодня на брифинге в Киеве, который состоялся при участии представителей UNICEF, Агентства США по международному развитию (USAID) по делам ликвидации полиомиелита в мире, Всемирной организации здравоохранения в Украине.

По словам министра, кампания будет проводиться в соответствии с подписанным правительственным постановлением и приказа Минздрава.

«Вчера у нас была встреча с премьером, в Кабинете министров, и там было дано четкое указание, и было письмо президента на основании чего Минздрав издал

свой приказ. Сегодня я уже подписал приказ о плане действий, который дает зеленый свет на проведение вакцинации. И мы, исходя из того, что вакцина уже в регионах, можем издавать инструкцию по вакцинации», — сказал Квиташвили.

Он объяснил длительную паузу до начала кампании вакцинации с момента выявления больных полиомиелитом детей тем, что готовилась она очень тщательно, нужно было время на тренинги медиков и исполнение всех международных нормативов и инструкций для ее проведения, обеспечение условий для хранения вакцины и пр.

«Но мы уже готовы все начинать. Буквально с завтрашнего дня», — сказал министр. «Мы будем выезжать в регионы, смотреть, как все будет проходить. Я лично буду наблюдать. И мы будем стараться все правильно сделать», — добавил Квиташвили.

Координатор Агентства США по международному развитию (USAID) по делам ликвидации полиомиелита в мире Эллин Отген напомнила, что в 1988 году была подписана международная резолюция по борьбе с полиомиелитом, и Украина в том числе обязалась принять необходимые шаги, чтобы предотвратить распространение этого заболевания и предпринять быстрые меры, чтобы преодолеть его.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616.441-006.5-053.2/.5:577.118+577.116

О.І. Плехова, Д.А. Кашкалда, Ю.В. Волкова, С.І. Турчина

## Особливості вмісту мікроелементів і вітамінів у дітей і підлітків з дифузним нетоксичним зобом

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):100-102;doi10.15574/PP.2015.63.100

**Мета** — визначити взаємозв'язок між вмістом окремих мікроелементів і вітамінів та морфофункціональним станом тиреоїдної системи в підлітків із дифузним нетоксичним зобом.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 85 підлітків віком 10–17 років із дифузним нетоксичним зобом. У сироватці крові вивчено рівень тиреотропіну, вільного тироксину, цинку, заліза, вітамінів А і Е, у добовій сечі — вітамінів В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub>, у волоссі — вміст селену, кадмію, кобальту та свинцю.

**Результати.** У хворих із дифузним нетоксичним зобом встановлено зниження рівня селену і збільшення кадмію, кобальту і свинцю, зміни яких більш виражені при зазначеній патології II–III ступеня і залежали від статі. Рівень вітаміну А був пов'язаний з морфофункціональним станом щитовидної залози і знижувався при субклінічному гіпотиреозі.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про істотну дизрегуляцію вітамінно-мінерального обміну в підлітків із дифузним нетоксичним зобом, яка пов'язана з функціональним станом щитовидної залози.

**Ключові слова:** дифузний нетоксичний зоб, підлітки, мікроелементи, вітаміни.

### Вступ

Найбільш частою формою тиреопатій у дітей і підлітків є дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) [3, 9]. Останнім часом у генезі ДНЗ разом з йодним дефіцитом відводиться велика роль множинному дисбалансу мікроелементів (МЕ) і вітамінів [1, 7, 8]. Ключову роль у розвитку ендемічного зобу відіграють селен (Se), цинк (Zn), залізо (Fe), які є синергістами йоду [1]. Доведено найважливіше значення цих МЕ для метаболізму гормонів щитовидної залози (ЩЗ). Активні центри йодтиронін дейодинази, що каталізують дейодинацію тироксина (Т4) в трийодтиронін (Т3), містять селеноцистеїн [17]. Fe входить до складу гемзалежної тиреопероксидази [1], а Zn є компонентом ядерного рецептора Т3 [16]. Для синтезу тиреоїдних гормонів у незначних кількостях необхідний кобальт (Co), який знижує активність тирозинйодинази, а також цитохромоксидази, що бере участь в окисленні йодиду в йодад [8]. Також вказані МЕ у складі ферментів забезпечують антиоксидантний захист ЩЗ [6, 17]. Крім того, існують антитиреоїдні речовини, які негативно впливають на функцію ЩЗ. До них відносяться свинець (Pb), кадмій (Cd) та інші [7]. Показана шкідлива дія Pb на стан гіпофізарно-тиреоїдної системи підлітків [15]. Доведена здатність Cd накопичуватися в організмі в міру збільшення об'єму ЩЗ [4].

Встановлено, що дефіцит вітамінів, особливо в період статевого дозрівання, істотно порушує функціонування ЩЗ [13]. Ретинол бере участь у процесах, регулюючих синтез тиреотропіну (ТТГ), активність тиреоїдної дейодинази і білка-транспортера йоду [18]. Вітамін Е, впливаючи на рецептори в ядрах клітин-мішеней, зв'язується з фрагментами ДНК і стимулює транскрипцію генів, що кодують білки, які беруть участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів [14]. Вітамін В<sub>2</sub> у складі ферменту йодотирозин дейодинази вивільняє йодид із моно- і дийодтирозину [12]. Доведена роль вітаміну В<sub>1</sub> у синтезі тиреоїдних гормонів і в антиоксидантному захисті ЩЗ [11]. Усе вищесказане стало передумовою для проведення даної роботи.

**Мета** роботи — визначити взаємозв'язок вмісту окремих МЕ і вітамінів із морфофункціональним станом тиреоїдної системи в підлітків із ДНЗ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 85 підлітків (51 дівчинку і 34 хлопчики) віком 10–17 років із ДНЗ, що проживають в умовах легкого йодного дефіциту. Групу порівняння склали 41 одноліток

(22 дівчинки і 19 хлопчиків) без патології ЩЗ із нормальним статевим і фізичним розвитком. У сироватці крові вивчено рівень ТТГ, fT<sub>4</sub> (набори фірми «НПЛ Гранум», Україна), вміст Zn (набори DAC-SpectroMed, Молдова) і Fe (набори BIO-LA-TEST, Czech Republic), рівень вітамінів А і Е [5], а в добовій сечі — вітамінів В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> [5]; у волоссі — Se, Cd, Co і Pb за допомогою електротермічної атомізації. Отримані результати вмісту хімічних елементів у сироватці крові і волоссі порівнювано з референтними значеннями. Проведено ультразвукове дослідження ЩЗ. Статистична обробка результатів здійснена за допомогою пакету програм «Statgraphics Plus 5.0». Використано критерій Вілкоксона—Манна—Уїтні (u) і кутового перетворення Фішера (φ). Кореляційний аналіз проведено за допомогою коефіцієнта Спірмена (r).

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявлено істотні зміни вмісту МЕ і вітамінів у підлітків із ДНЗ. Аналіз елементного статусу підлітків із зобом дав змогу встановити зниження вмісту Se у 39,4% обстежених, частіше у хлопців (45,5%), ніж у дівчат (26,9%;  $P_u < 0,1$ ). У 63,9% підлітків із ДНЗ збільшувався рівень Cd, особливо у дівчаток (72%) порівняно з 45,5% у хлопчиків ( $P_u < 0,01$ ). Високі показники Pb реєструвалися у 38,9% хворих, частіше у хлопчиків (54,6%) проти 32% у дівчаток ( $P_u < 0,06$ ). Майже у третини (27,8%) пацієнтів наголошувався високий рівень Co. Концентрації Fe і Zn у сироватці крові були як зниженими, так і підвищеними, що співпадає з даними літератури [8]. Слід зазначити, що в дівчаток спостерігалось достовірне зниження концентрації Zn порівняно з хлопчиками ( $13,14 \pm 0,57$  мкмоль/л і  $15,61 \pm 0,81$  мкмоль/л відповідно,  $P_u < 0,01$ ). Причому високі значення цього МЕ частіше зустрічалися в осіб чоловічої статі (40,0% і 11,7% відповідно,  $P_u < 0,001$ ), що узгоджується з дослідженнями Бурцевої Т.І. [10].

Концентрації вітамінів А і Е у підлітків із ДНЗ коливалися в значних межах і в цілому по групі були вищими, ніж у групі порівняння ( $P_u < 0,002$ ) (табл.). Водночас слід зазначити, що у 16,2% і 19,1% хворих із зобом рівень цих вітамінів знижувався. Підкреслений вплив вітаміну А на рівень ТТГ ( $r = -0,45$ ;  $P < 0,01$ ), а також його синергізм із вітаміном Е ( $r = 0,38$ ;  $P < 0,04$ ). Вміст вітаміну В<sub>2</sub> мав тенденцію до зниження ( $P < 0,1$ ) і у 25,0% обстежених були низькі його значення. Рівень екскреції вітаміну В<sub>1</sub> не відрізнявся від контрольних значень, але у 14,3% зустріча-

Таблиця

**Вміст вітамінів у дітей і підлітків із дифузним нетоксичним зобом (M±m)**

Показник	Значення у підлітків із ДНЗ (n=85)	Контрольні значення (n=41)
Вітамін А, мкмоль/л	1,27±0,07*	0,93±0,06
Вітамін Е, мкмоль/л	21,30±1,34*	14,26±0,87
Вітамін В <sub>1</sub> , мкмоль/добу	0,91±0,14	0,53±0,09
Вітамін В <sub>2</sub> , мкмоль/добу	0,21±0,02	0,32±0,06

Примітка: \* – P<sub>u</sub><0,002 порівняно з контрольною групою.

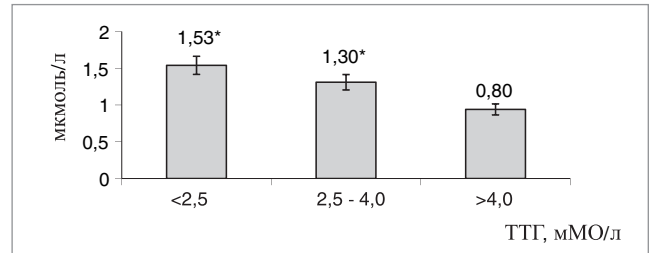
лися низькі показники. Відмічався позитивний кореляційний зв'язок між вітамінами В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> (r=0,64; P<0,0003), а на їх екскрецію певною мірою впливав підвищений рівень Сd. Кореляційний зв'язок між Сd і вітамінами В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> становив r=-0,40 (P<0,03) і r=0,51 (P<0,008) відповідно.

Враховуючи причетність досліджуваних показників до обміну гормонів ЩЗ, ми проаналізували зміни їх рівня в підлітків із ДНЗ з урахуванням тиреоїдного статусу. Встановлено, що на тлі пониженого рівня Se у 23% підлітків із ДНЗ реєструвався стан субклінічного гіпотиреозу (СТ, ТТГ>4,0 мМО/л). Тільки при СТ у кожного четвертого підлітка знижувалася концентрація Zn, водночас при еутиреозі (ТТГ<2,5 мМО/л) реєструвалися підвищені його значення у 28,0% хворих порівняно з показниками при мінімальній тиреоїдній недостатності (МТН, ТТГ – від 2,5 до 4,0 мМО/л) (у 7,7%, P<0,04). У підлітків з еутиреозом частіше збільшувався рівень Сd (у 76,9%) порівняно з таким при СТ (у 50%; P<0,01).

Встановлено існування тісного взаємозв'язку між вітамінами і різним рівнем ТТГ. Так, у пацієнтів із СТ рівень вітаміну А був достовірно нижчим, ніж у підлітків з еутиреозом і МТН (P<0,05), (рис).

Проведений кореляційний аналіз підтвердив вплив МЕ і вітамінів на функціональний стан ЩЗ. Так, при еутиреозі спостерігався достатньо сильний негативний зв'язок Zn з рівнем ТТГ (r=-0,82; P<0,01). При СТ відмічався прямий зв'язок ТТГ з Fe (r=0,71; P<0,02) і негативний – з Pb (r=-0,83; P<0,01), наголошувалася залежність між токсичними елементами (Pb з Cd – r=0,86; P<0,001 і Со – r=0,68; P<0,04). У хворих з еутиреоїдним станом виявлявся зв'язок ТТГ із рівнем вітаміну В<sub>1</sub> (r=0,74, p<0,03), а при СТ – із вітаміном В<sub>2</sub> (r=0,68, P<0,02). Також при СТ спостерігалася залежність вітаміну В<sub>2</sub> від рівня вільного Т<sub>4</sub> (r=-0,63, P<0,05), Se (r=0,73, P<0,02) і Fe (r=0,64, P<0,04). При МТН реєструвався зв'язок між вітамінами В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> (r=0,81, P<0,01). Встановлено, що на зміст вітамінів при різних рівнях ТТГ певною мірою впливали токсичні МЕ. Кореляційний зв'язок між вітамінами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> і Сd становив r=-0,56 (P<0,01) і r=-0,43 (P<0,05) відповідно.

Участь МЕ і вітамінів у формуванні ДНЗ простежувалася і при дослідженні їх рівня з урахуванням розмірів ЩЗ. Встановлено, що у 45,8% підлітків із зобом II ступеня вміст Se у волоссі був значно нижчим, ніж при ДНЗ III ступеня (у 12,5%, P<sub>u</sub><0,03). Навпаки, при III ступені зобу в 2 рази частіше зустрічався високий рівень Сd (у 87,5% пацієнтів) порівняно з II ступенем (у 42,9%;



**Рис.** Рівень вітаміну А у підлітків із дифузним нетоксичним зобом із різними показниками тиреотропіну  
Примітка: \* – P<sub>u</sub><0,05 порівняно з субклінічним гіпотиреозом (ТТГ>4,0 мМО/л)

P<sub>u</sub><0,001). Вміст Сd при цьому становив відповідно 0,40±0,04 мкг/г і 0,29±0,02 мкг/г (P<sub>u</sub><0,05). У підлітків із ДНЗ III ступеня виявлені кореляційні зв'язки Сd з іншими МЕ вказували як на антагонізм (з рівнем Se – r=-0,64; P<0,08), так і на синергізм (із вмістом Pb – r=0,75; P<0,03) їх дії. У цій же групі підлітків реєструвався негативний взаємозв'язок рівня Fe з Pb (r=-0,69; P<0,05) і з Cd (r=-0,65; P<0,07). Відомо, що високий рівень Pb призводить до дефіциту Zn і Fe [8].

У підлітків із ДНЗ реєструвалося прогресуюче підвищення рівня екскреції вітамінів В<sub>1</sub> зі збільшенням розмірів ЩЗ: при I ступені – 0,41±0,11 мкмоль/добу, при III ступені зобу – 1,26±0,46 мкмоль/добу (P<sub>u</sub><0,05). Аналогічні зміни реєструвалися щодо вмісту вітаміну В<sub>2</sub> (0,15±0,02 мкмоль/добу і 0,30±0,06 мкмоль/добу відповідно, P<sub>u</sub><0,03). Проведений детальний аналіз підтверджує отримані дані: у пацієнтів із зобом I ступеня були відсутні високі значення вітаміну В<sub>1</sub>, при II ступені вони зустрічалися вже у 11,8%, а у підлітків із ДНЗ III ступеня – у 35,3% (P<sub>u</sub><0,05). Водночас, нормальні значення вітаміну В<sub>1</sub> частіше реєструвалися при I ступені зобу (81,8%), ніж при II ступені (52,9%, P<sub>u</sub><0,05).

Таким чином, отримані дані вказали на істотну дисрегуляцію вітамінно-мінерального обміну в підлітків із ДНЗ і підтвердили існування тісного зв'язку між МЕ, вітамінами і функціональним станом гіпофізарно-тиреоїдної системи.

## Висновки

У хворих із ДНЗ встановлено зниження рівня Se і збільшення Cd, Со і Pb, зміни яких були більш виражені при ДНЗ II–III ступеня і залежали від статі.

Вміст вітамінів у хворих із ДНЗ коливався у значних межах. Рівень вітаміну А залежав від морфофункціонального стану ЩЗ і був достовірно нижчим при субклінічному гіпотиреозі.

Виявлений множинний дисбаланс МЕ і вітамінів, який у поєднанні з йододефіцитом посилював функціональні та структурні зміни в ЩЗ.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше дослідження ролі МЕ і вітамінів у підлітків із ДНЗ з урахуванням прогнозу перебігу захворювання, а також корекція виявлених змін із включенням мікронутрієнтів до комплексу лікувальних заходів, спрямованих на профілактику і попередження прогресування даної патології.

ЛИТЕРАТУРА

- Громова О.А. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йоддефицитных заболеваний у беременных / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.Г. Кошелева // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 1. — С. 51—59.
- Детков Ю.В. Содержание эссенциальных микроэлементов в волосах детей, проживающих в Санкт-Петербурге / Ю.В. Детков, А.В. Скальный, Ю.В. Ломакин // Микроэлементы в медицине. — 2012. — № 13(3). — С. 41—44.
- Зелінська Н.Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку / Н.Б. Зелінська, А.В. Терещенко, А.Г. Руденко // Український журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 3. — С. 31—39.
- Кубасова Е. Д. Физиологическая характеристика биоэлементного статуса и его влияние на состояние щитовидной железы детей Архангельской области: автореф. дис. ... к.б.н.: спец. 03.00.13 «Физиология» / Е.Д. Кубасова; Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН. — Архангельск, 2007. — 20 с.
- Медицинские лабораторные технологии: рук. по клин. лаб. диагностике / под ред. А.И. Карпищенко. — Москва: ГэотарМедиа, 2013. — Т. 2. — 792 с.
- Паньків В.І. Проблема сочетанного дефіцита йода і селена в розвитку захворювань щитовидної залози / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 5 (61). — С. 75—80.
- Рустембекова С.А. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы / С.А. Рустембекова, А.С. Аметов, А.М. Тлиашинова // РМЖ. — 2008. — № 16. — С. 1078—1081.
- Савченко О.В. Содержание микроэлементов в крови городских детей с диффузным нетоксическим зобом / О.В. Савченко, П.А. Тюпелев, С.С. Голубова // Гигиена и санитария. — 2010. — № 1. — С. 27—29.
- Турчина С.И. Диффузный нетоксический зоб и половое созревание / С.И. Турчина // Український журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 1. — С. 11—17.
- Элементный статус детей как отражение эколого-геохимических особенностей территории Оренбургского региона / Т.И. Бурцева [и др.] // Микроэлементы в медицине. — 2009. — № 10. — С. 49—54.
- An investigation of the effect of thiamine pyrophosphate on cisplatin-induced oxidative stress and DNA damage in rat brain tissue compared with thiamine: Thiamine and thiamine pyrophosphate effects on cisplatin neurotoxicity / M. Turan [et al.] // Hum. Exp. Toxicol. — 2014. — Vol. 33, № 1. — P. 14—21.
- Crystal structure of iodotyrosine deiodinase, a novel flavoprotein responsible for iodide salvage in thyroid glands / S.R. Thomas [et al.] // Biol. Chem. — 2009. — Vol. 284, № 29. — P. 19659—19667.
- Hess S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies / S.Y. Hess // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 24, № 1. — P. 117—132.
- Liver X receptor up-regulates  $\alpha$ -tocopherol transfer protein expression and  $\alpha$ -tocopherol status / M. Koh [et al.] // J. Nutr. Biochem. — 2013. — Vol. 24, № 12. — P. 215—217.
- The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents / B. Dundar [et al.] // Environ Res. — 2006. — № 101. — P. 140—145.
- Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation / S. Ertek [et al.] // Hormones (Athens). — 2010. — Vol. 9, № 3. — P. 263—268.
- Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders / V. Triggiani [et al.] // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 277—294.
- Vitamin A repletion in rats with concurrent vitamin A and iodine deficiency affects pituitary TSHbeta gene expression and reduces thyroid hyperstimulation and thyroid size / R. Biebinger [et al.] // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137, № 3. — P. 573—577.

**Особенности содержания микроэлементов и витаминов у детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом**  
**Е.И. Плехова, Д.А. Кашкалда, Ю.В. Волкова, С.И. Турчина**

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков, Украина

**Цель** — определить взаимосвязь между содержанием отдельных микроэлементов, витаминов и морфофункциональным состоянием тиреоидной системы у подростков с диффузным нетоксическим зобом.

**Пациенты и методы.** Обследовано 85 подростков в возрасте 10–17 лет с диффузным нетоксическим зобом. У сыворотке крови изучен уровень тиреотропина, свободного тироксина, цинка, железа, витаминов А и Е, в суточной моче — витаминов В1 и В2, в волосах — содержание селена, кадмия, кобальта и свинца.

**Результаты.** У больных с диффузным нетоксическим зобом установлено снижение уровня селена, увеличения кадмия, кобальта и свинца, изменения которых более выражены при диффузном нетоксическом зобе II–III степени и зависят от пола. Уровень витамина А связан с морфофункциональным состоянием щитовидной железы и снижался при субклиническом гипотиреозе.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о существенной дисрегуляции витаминно-минерального обмена у подростков с ДНЗ, связанной с функциональным состоянием щитовидной железы.

**Ключевые слова:** диффузный нетоксический зоб, подростки, микроэлементы, витамины.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):100-102;doi10.15574/PP.2015.63.100

**The content of microelements and vitamins in children and adolescents with diffuse nontoxic goiter**

**O.I. Plekhova, D.A. Kashkalda, Yu.V. Volkova, S.I. Turchina**

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkov, Ukraine

**Purpose** — to determine the relationship between the microelements and vitamins content and morphofunctional state of the thyroid system in children and adolescents with diffuse nontoxic goiter.

**Patients and methods.** The study involved 85 adolescents with diffuse nontoxic goiter, aged 10–17 y.o. We studied the serum levels of thyrotropin, free thyroxine, zinc, iron, vitamins A and E; the daily urinary levels of vitamins B1 and B2; and the content of selenium, cadmium, cobalt and lead in the hair.

**Results.** The patients with diffuse nontoxic goiter had a decreased selenium level and an increased level of cadmium, cobalt and lead. These changes were accompanied by diffuse nontoxic goiter of II–III degree and depended on gender. The level of vitamin A was associated with morphological and functional state of the thyroid gland. It was reduced in the patients with subclinical hypothyroidism.

**Conclusion.** The findings suggest that a significant dysregulation of vitamin and microelement metabolism in children and adolescents with diffuse nontoxic goiter is associated with the functional state of the thyroid gland.

**Key words:** diffuse nontoxic goiter, adolescents, microelements, vitamins.

**Сведения об авторах:**

**Плехова Елена Игоревна** — д.мед.н., проф. ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины».

Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел. (0572) 62-40-21.

**Кашкалда Дина Андреевна** — к.биол.н., вед. н. сотр. лаборатории возрастной эндокринологии и обмена веществ

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел. (0572) 62-40-21.; e-mail: da.kashkalda@mail.ru

**Волкова Юлия Васильевна** — к.биол.н., зав. лаборатории возрастной эндокринологии и обмена веществ

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел. (0572) 62-40-21.

**Турчина Светлана Игоревна** — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел. (0572) 62-40-21.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.



**Перелік докторських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія»  
НАМН та МОЗ України до виконання у I-II кварталі 2015 р.**

№ п/п	Назва дисертації	Дисертант	Консультант	Медичний заклад
1	2	3	4	5
1.	Гастроінтестинальна харчова алергія у дітей раннього віку: диференціальна діагностика, патогенез, профілактика та лікування	Гайдучик Г.А.	проф. Шадрін О.Г.	ДУ «ІПАГ НАМНУ»
2.	Оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування порушень функціонального стану сечовидільної системи у новонароджених при патології раннього неонатального періоду	Бабінцева А.Г.	проф. Годованець Ю.Д.	Буковинський ДМУ

**Перелік кандидатських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія»  
НАМН та МОЗ України до виконання у I-II кварталі 2015 р.**

№ п/п	Назва кандидатської дисертації	Дисертант	Керівник	Медичний заклад
1	2	3	4	5
3.	Діагностика порушень розвитку та реабілітація дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь	Коновалова Н.М.	д.м.н. Ріга О.О.	Харківський НМУ
4.	Оптимізація діагностики та профілактики прогресування хронічного захворювання нирок у дітей з везикуло-уретеральним рефлексом шляхом вивчення цитокінового профілю	Морозова О.О.	проф. Макеєва Н.І.	Харківський НМУ
5.	Діагностична значимість визначення 25-гідроксівітаміну Д та кателецидину LL37 у перебігу та прогнозі реактивних артритів у дітей	Пугачова К.А.	проф. Сенаторова Г.С.	Харківський НМУ
6.	Значення інсуліносенситивності в толерантності до фізичних навантажень та формуванні кардіометаболічного ризику у дітей з ожирінням	Рибки О.С.	д.м.н. Чайченко Т.В.	Харківський НМУ
7.	Клініко-патогенетичне обґрунтування молекулярно-генетичних досліджень поліморфізму генів у дітей з бронхіальною астмою в залежності від тяжкості перебігу	Волошин С.Б.	проф. Банадія Н.В.	Тернопільський ДМУ імені І.Я. Горбачевського
8.	Оптимізація проведення активної імунізації з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей дітей	Седунова О.В.	проф. Абатуров О.Є.	Дніпропетровська ДМА
9.				Дніпропетровська ДМА
10.	Клініко-імунологічні особливості перебігу бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку на тлі дефіциту вітаміну Д	Годяцька К.К.	проф. Больбот Ю.К.	Дніпропетровська ДМА
11.	Оптимізація діагностики та прогнозу діабетичної нефропатії у дітей шляхом вивчення маркерів пошкодження нирок	Цимбал В.М.	д.м.н. Макеєва Н.І.	Харківський НМУ
12.	Стан паренхіми нирок в дітей раннього віку при міхурові-сечовідному рефлексі, асоційованому з недиференційованою дисплазією сполучної тканини	Петріца Н.А.	д.м.н. Лук'яненко	ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»
13.	Патогенетична роль фракталіну, еотаксину та сенсibiliзації до білків коров'ячого молока при atopічному дерматиті у дітей раннього віку	Ащеулова О.М.	д.м.н. Кліменко В.А.	Харківський НМУ
14.	Ендогенні предиктори та оптимізація лікування несприятливого перебігу кишкових інфекцій рота вірусної етіології у дітей	Сміян-Горбунова К.О.	акад. НАМНУ, проф. Майданник В.Г.	Сумський ДУ
15.	Оптимізація катamnестичного спостереження та реабілітації дітей раннього віку з гастроінтестинальними порушеннями внаслідок перинатальної патології	Дроник Т.А.	проф. Годованець Ю.Д.	Буковинський ДМУ
16.	Оптимізація діагностики та лікування поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника у новонароджених за умов перинатальної патології	Курик О.В.	проф. Годованець Ю.Д.	Буковинський ДМУ
17.	Оптимізація діагностики та лікування гострих нестрептококових тонзиліфарингітів у дітей	Горбатюк І.Б.	проф. Іванова Л.А.	Буковинський ДМУ
18.	Оптимізація профілактики захворювань, що викликані <i>Streptococcus pneumoniae</i> , у дітей дошкільного віку	Вовк В.М.	д.м.н. Ошлянська О.А.	ДУ «ІПАГ НАМНУ»
19.	Оптимізація діагностики та лікування дітей з поліномом та перехресною харчовою алергією	Матвеєвої С.Ю.	д.м.н. Уманець Т.Р.	ДУ «ІПАГ НАМНУ»
20.	Рання діагностика та прогноз перебігу гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС у доношених новонароджених з важкою асфіксією	Соколова К.Ю.	проф. Мавропуло Т.К.	Дніпропетровська ДМА

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, **фамилия, имя и отчество (полностью)**, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
  - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
  - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
  - таблиц;
  - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
  - Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диск.
  - На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
  - Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
  - Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращения слов и их соединений приводят согласно с ГОСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
  - Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
  - Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
  - Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
  - Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
  - Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

*Редакционный совет*

# СИМПОЗИУМ АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ ТА НУТРИЦІОЛОГІЇ

26-27 листопада 2015 року  
м.Київ



## НАУКОВА ПОДІЯ РОКУ!

У програмі пленарні засідання на теми: Актуальні проблеми діагностики та лікування гепатобіліарної патології; Проблеми інфектології в гастроентерології; Кислотозалежні захворювання у дітей; Проблеми травної недостатності у дитячому віці; Терапія супроводу в лікуванні та профілактиці гастроентерологічних захворювань; Наукові дослідження в Україні: результати та перспективи.

Симпозіум внесений до офіційного Реєстру проведення конгресів, науково-практичних конференцій (згідно з Реєстром №16)

Попередня реєстрація дає право безкоштовної участі у Симпозіумі.  
Реєструйтесь на сайті [www.gastrokids.com.ua](http://www.gastrokids.com.ua), за телефоном: (044) 469-11-40,  
або ж надіславши листа на електронну пошту: [org@gastrokids.com.ua](mailto:org@gastrokids.com.ua)

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

# IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



## V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

**19-21 квітня 2016 року**



Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:**

- Президента України

**Офіційна підтримка:**

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

**Організатори:**

- Національна академія медичних наук України
- НМАПО імені П. Л. Шупика
- LMT Компанія LMT

**Генеральний партнер:**

**TOSHIBA**  
Leading Innovation >>



КРАЇН

20

50

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

700

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000

100

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

**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

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

**Тематичні напрямки Конгресу:**

**>> ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ**

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та інформаційні системи в медицині

- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY

- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ  
[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



Міжнародні інформаційні партнери:

labor&more

medicalsports network



Генеральний інтернет-партнер:



Офіційні інформаційні партнери:



УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



ТРИКОЛОРИЙНИЙ ЧАСОПИС



3 питань участі у Форумі:  
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16  
+380 (44) 206-10-99

@ med@lmt.kiev.ua  
@ congress@medforum.in.ua