

ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

имени академика Е.М. Лукьяновой

9 771992 589002



4 (68) 2016

Наш подписной индекс 22811

АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Журнал «Перинатология и Педиатрия» реферируется и индексируется:

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

WorldCat®

crossref

ULRICHSWEB™
GLOBAL SERIALS DIRECTORY

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ
Science Index

INFOBASE INDEX

Academic
Resource
Index
ResearchBib

Scientific Indexing Services

BASE
Bielefeld Academic Search Engine

DRJI
Directory of Research Journals Indexing

Hinari
Research for Health

International
Innovative Journal
Impact Factor (IIJIF)

OAJI
.net
Open Academic
Journals Index

ГК «МедЕксперт»

ініціює проведення навчальних семінарів для лікарів різних спеціальностей

У рамках реалізації глобальної компанії «Антибіотики: використовуйте обережно!» вперше в Україні Група компаній «МедЕксперт» виступила з ініціативою провести в Україні навчальний цикл семінарів у форматі телемосту, що пройдуть по всій Україні впродовж 2017 року.

Стратегічною метою даного навчального проекту є раціоналізація використання антибіотиків як в умовах стаціонару, так і в амбулаторній практиці.

Дана ініціатива ГК «МедЕксперт» обумовлена тривожною ситуацією, пов'язаною з глобальним розповсюдженням антибіотикорезистентних штамів бактерій, що призводить до зниження ефективності антибіотиків і, в свою чергу, представляє загрозу здоров'ю майбутніх поколінь і повинно розглядатися як проблема національної безпеки.

Запрошуємо науковців та практичних лікарів до обговорення проблеми, що склалася, як в рамках семінарів, так і на сторінках журналів ГК «МедЕксперт».

План-графік проведення навчальних семінарів у дистанційному режимі у форматі телемосту «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі»

№	Дата проведення	Області, які беруть участь	Місце проведення
1.	31.03.2017	м. Київ, Київська область, Львівська область, Рівненська область, Житомирська область, Івано-Франківська область	м. Київ — м. Львів — м. Івано-Франківськ — м. Рівне — м. Житомир
2.	28.04.2017	м. Київ, Київська область, Дніпропетровська область, м. Кривий Ріг, Запорізька область	м. Київ — м. Дніпро — м. Кривий Ріг — м. Запоріжжя
3.	29.09.2017	м. Київ, Київська область, Харківська область, Полтавська область, Вінницька область	м. Київ — м. Харків — м. Полтава — м. Вінниця
4.	24.11.2017	м. Київ, Київська область, Одеська область, Миколаївська область, Херсонська область	м. Київ — м. Одеса — м. Миколаїв — м. Херсон
5.	27.10.2107	м. Київ, Київська область, Луганська область, Донецька область	м. Київ — м. Краматорськ — м. Северодонецьк — м. Маріуполь

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

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

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

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

Протокол № 11 від 28.12.2016 р.

Підписано до друку 28.12.2016 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об'єм вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №28.12/01 від 28.12.2016
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

Журнал «Перинатологія та Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:

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

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 2016
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2016

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

Київ 2016

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA

Scientific and Practical journal

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

EDITORIAL BOARD:

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

EDITORIAL STAFF:

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

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

The journal «Perinatologiya i Pediatriya» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Medical Sciences of Ukraine» Protocol № 11 from 28.12.2016
Passed for printing 28.12.2016

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. №28.12/01 from 28.12.2016
Printed in the «Aurora-print» printing house,
5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

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

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

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

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

Attention! Subscribe to the journal «Perinatologiya i Pediatriya»
you can at every post offices of Ukraine
Subscription index 22811

Kiev 2016

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

4 (68) 2016

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Сердечно-сосудистые заболевания и беременность: причинно-следственная связь

ЮБИЛЕЙ

АКУШЕРСТВО

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Davydova I., Limanskaya A., Klimenko S., Mokrik A., Butenko L., Ogorodnyk A.

Modern approaches for management of the refractory immune thrombocytopenia in pregnancy

АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Давыдова Ю.В., Лиманская А.Ю.

Влияние бета-блокаторов на плацентарный и плодовой кровоток у беременных группы высокого риска

Лиманская А.Ю., Двулит М.П., Давыдова Ю.В.

Ассоциированная с беременностью сердечно-сосудистая патология

БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Аношина Т.М.

Роль корекції мікробіоти у комплексному лікуванні вагітних з герпесвірусною інфекцією

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

Профилактика репродуктивных потерь у женщин с системной красной волчанкой

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Туманова Л.Е., Коломієць О.В.

Сучасний погляд на ендокринну функцію плаценти (огляд літератури)

CONTENTS

HEAD EDITOR COLUMN

6 **Cardiovascular disease and pregnancy: cause-and-effect relationship**

10 ANNIVERSARIES

OBSTETRICS

MULTIDISCIPLINARY APPROACH

12 *Давыдова Ю., Лиманская А., Клименко С., Мокрик А., Бутенко Л., Огородник А.*

Современные подходы к лечению рефрактерной иммунной тромбоцитопении при беременности

OBSTETRICAL CARDIOLOGY

15 *Davydova I.V., Limanskaya A.Yu.*

The effect of beta-blockers on placental and fetal blood flow in pregnant women with high risk

19 *Limanskaia A.Y., Dvulit M.P., Davydova I.V.*

Pregnancy-associated cardiovascular pathology

A HIGH RISK PREGNANCY

22 *Anoshina T.M.*

Role of microbiota correction in complex treatment of pregnant women with herpesvirus infection

26 *Davydova I., Shevchuk E., Limanskaya A., Ogorodnyk A.*

Prevention of reproductive losses in women with systemic lupus erythematosus

REVIEWS AND LECTURES

33 *Tumanova L.E., Kolomiets O.V.*

The modern view on the endocrine function of the placenta (literature review)

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ

Мокрик А.Н., Шевчук Е.В., Огородник А.А.
Особенности железодефицитных состояний у беременных с системной красной волчанкой

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В., Живецька–Денісова А.А., Толкач С.М.
Визначення ролі провідних генетичних і клінічних факторів у розвитку невиношування вагітності

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

PERINATOLOGY

METABOLIC DISORDERS OF MICRO- AND MACROELEMENTS

38 *Mokryk A.N., Shevchuk E.V., Ogorodnyk A.A.*
Features of iron deficiency in pregnant women with systemic lupus erythematosus

PREVENTION OF PERINATAL LOSSES

42 *Vorobyova I., Skrypchenko N., Tkachenko V., Rudakova N., Zhyvetskaya–Denisova A., Tolkach S.*
Defining the role of leading genetic and clinical factors in the development of miscarriage

48 NEWSLINE

ПЕДИАТРИЯ

НЕОНАТОЛОГИЯ

Дудник В.М., Зборовська О.О.
Діагностичні та фармакоєкономічні переваги скринінгової пульсоксиметрії при обстеженні новонароджених з критичними вродженими вадами серця

Слепов О.К., Гордієнко І.Ю., Мигур М.Ю., Тарапунова О.М., Пономаренко О.П., Сорока В.П., Маркевич О.В.
Етапна хірургічна корекція гастрошизису з вираженою вісцеро-абдомінальною диспропорцією, ускладненого мембранозною обструкцією тонкої кишки

Яблонь О.С., Мазур О.Г.
Епідермальний фактор росту у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями

Мигур М.Ю.
Сучасні проблемні питання діагностики та хірургічного лікування природженої низької обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей (огляд літератури)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Квашнина Л.В., Шунько Е.Е., И.Н. Матвиенко
Дети первых пяти лет жизни: динамика составляющих в контексте достижения целей тысячелетия. 2 часть

PEDIATRICS

NEONATOLOGY

50 *Dudnyk V.M., Zborovska O.O.*
Diagnostical and pharmacoeconomical prevalence of the screening pulseoxymetry in newborns with critical heart defects

55 *Slieпов O., Gordienko I., Migur M., Tarapurova H., Ponomarenko O., Soroka V., Markevich H.*
Staged surgical management of gastroschisis with severe viscero-abdominal disproportion complicated by membranous intestinal obstruction

60 *Yablon O., Mazur O.*
Epidermal growth factor and prolonged neonatal jaundice

63 *Migur M.*
Modern problematic issues of diagnostics and surgical treatment of congenital low intestinal obstruction in neonates (literature review)

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

73 *Kvashnina L.V., Shun'ko E.E., Matvienko I.N.*
Children of the first five years of life: the dynamics of the components in the context of achievement of the Millennium Development Goals. Part 2

Ошлянська О.А., Гиндич Ю.Ю., Белінгіо Т.О.,
Студенікіна О.М., Грищенко К.В., Цвет Л.О.
**Клінічні прояви судинних порушень
у дітей з недиференційованою дисплазією
сполучної тканини, що мешкають
у зоні радіаційного контролю**

Квашніна Л.В., Ігнатова Т.Б.

**Стан ендотеліальної функції у здорових
дітей молодшого шкільного віку за даними
біохімічного методу дослідження**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Резніченко Н.Ю.

**Алергічні захворювання шкіри
в педіатричній практиці: особливості
клінічних проявів і терапевтичних підходів**

Починок Т.В., Барзилович В.Д., Барзилович А.Д.

**Фактори ризику формування atopії в дітей
раннього віку з проявами харчової алергії**

81 Oshlyanska O.A., Hyndych Yu.Yu., Belinhio T.O.,
Studenikina O.M., Gryshchenko K.V., Tsvyet L.A.
**Clinical manifestations of vascular disorders
in children with undifferentiated connective
tissue dysplasia who are living in the radiation
monitoring area**

86 Kvashnina L., Ignatova T.

**The condition within the healthy children
of younger school age of an endothelial function
according to a biochemical method of research**

ALLERGOLOGY

89 Reznichenko N.Yu.

**Allergic skin diseases in paediatric practice:
peculiarities of clinical manifestations
and therapeutic approaches**

94 Pochinok T.V., Barzilovich V.D., Barzilovich A.D.

**Risk factors of atopy formation
in infants with food allergy manifestations**

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Вельмишановні колеги!

Ось і настали свята та прийшов Новий 2017 рік!

Хочу привітати наших читачів і авторів з Новим роком та побажати міцного здоров'я, благополуччя, здійснення мрій. Нехай мир та злагода увійдуть у кожний дім!

Наш журнал і надалі буде сприяти тому, щоб українські лікарі мали змогу отримувати найсучасніші дані вітчизняних і закордонних авторів з актуальних проблем охорони здоров'я жінок, а також дітей у різні періоди життя — внутрішньоутробний та позаутробний.

Запрошуємо прогресивних лікарів та науковців до активної співпраці, зокрема радо зустрінемо бажання колег поділитись власним досвідом.

Лише разом ми зможемо створити новітні досягнення, здійснити наші спільні мрії про найкраще майбутнє для нащадків у незалежній, мирній та квітучій країні.

З вірою, надією та впевненістю в нашому правильному виборі професії та шляху

Юрій Антукін



Уважаемые коллеги!

Примите самые искренние поздравления с новогодними и рождественскими праздниками!

Пусть Новый 2017 год принесет всем удачу и радость, пусть рано утром (ведь Петух — птица ранняя) в ваш дом заглядывает солнце и вселяет уверенность, энергию для предстоящего дня!

Пусть реализуются самые заветные желания и планы, а Щелкунчик ассоциируется с романтической сказкой, а не с одноименным синдромом.

Врач остается реалистом и может увидеть в румяных щеках Санта-Клауса возможные сосудистые нарушения, но пусть в Вашей жизни всегда будет место волшебству и искусству, ведь то, что вы делаете, называется искусством врачевания, а быть причастным к рождению и взрослению здорового ребенка — разве не волшебство?

Мы рады в наступающем году быть нужными, полезными и интересными для вас. Вместе мы сможем расти, развиваться и достигать успехов для прогресса нашей профессии и страны.

С благодарностью и глубоким уважением

Юлия Давыдова

Сердечно-сосудистые заболевания и беременность: причинно-следственная связь

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти женщин, составляя 22,9% от всей смертности. Однако до сих пор только 20% женщин в мире считают, что эта патология является их максимальным риском. За последние 20 лет значительные достижения в области технологий диагностики и лечения, а также использование новейших фармацевтических препаратов позволили снизить уровень общей смертности при остром коронарном синдроме (ОКС). Тем не менее, более значительное снижение смертности наблюдалось у мужчин.

По данным статистики, у женщин моложе 55 лет в три раза выше шансы умереть от ОКС, чем у мужчин той же возрастной группы. Есть несколько объяснений: различия в клинической манифестации ОКС; сниженная настороженность и информированность в отношении ОКС как со стороны пациенток, так и со стороны медицинских работников. Следует учесть, что на сегодня крайне мало информации о том, какие биологические механизмы, связанные с полом, и какие последствия нарушений этих механизмов должны принимать во внимание медицинские работники, оказывающие помощь женщинам на первичном этапе.

Есть также данные о недооценке медицинскими работниками риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) у женщин. Так, по данным национального исследования Mosca L. et al. (2005), менее 20% врачей знают, что женщины по сравнению с мужчинами чаще умирают от последствий ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме того, гораздо больше женщин, относящихся к промежуточному риску по шкале Framingham, отмечены, как относящиеся к низкому риску, по сравнению с мужчинами, имеющими ту же сумму баллов. Недостаточная информированность приводит к возникновению различий на многих уровнях оказания медицинской помощи, включая подозрение на наличие заболевания, диагностику, ведение пациентки и профилактику ИБС.

К сожалению, глубокая убежденность и медицинских специалистов, и пациенток в защитных свойствах эстрогенов в отношении состояния здоровья сердечно-сосудистой системы, в числе ряда других причин, приводят к тому, что женщины с острым инфарктом миокарда часто откладывают обращение за медицинской помощью из-за отсутствия знаний о распознавании симптомов, а также из-за неспособности распознавать персональные риски даже при наличии имеющихся заболеваний и показателей биомаркеров, свидетельствующих о неблагополучии в организме.

В США в течение 12 лет проводится кампания «Покраснеть для женщин», направленная на:

- пропаганду здорового образа жизни;
- формирование необходимости оценки состояния собственного организма;
- обучение навыкам оценки своего индивидуального риска раннего развития патологии сердечно-сосудистой системы;

- обучение методам профилактики прогрессирующей патологии сердечно-сосудистой системы.

Среди прочих факторов риска в последнее время все больше внимания уделяется такой проблеме, как «Реакция женского организма на беременность», что позволяет предсказать состояние ее ССС в более позднем возрасте.

По статистическим данным, сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти женщин в Соединенных Штатах Америки, что составляет 289,758 женщин в 2013 г., то есть одна из четырех. За последнее время в результате данной программы удалось изменить рутинное представление о том, что преимущественно мужчины умирают от сердечно-сосудистой патологии, так как это число примерно одинаково для обоих полов, при этом около 54% женщин стали относиться внимательно к факту того, что заболевания сердца и сосудов могут стать первопричиной их гибели.

Во всех шкалах стратификации риска патологии ССС у женщин репродуктивного возраста особое внимание уделяется ожирению, метаболическому синдрому, гипертензии, диабету и семейному анамнезу. В 2011 г. в докладе «Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women» (Рекомендации по профилактике заболеваний ССС у женщин, основанные на эффективности) впервые введена характеристика течения и завершения гестационного периода.

Особое внимание уделяется гормональным нарушениям, развивающимся вследствие различной гинекологической патологии. Мета-анализ показал, что нарушения овуляции могут быть связаны с повышенным риском патологии коронарных сосудов, а у женщин с синдромом поликистозных яичников имеет место нарушение толерантности к глюкозе, предрасположенность к метаболическому синдрому, диабету. Кроме того, к факторам риска коронарного атеросклероза относится функциональная гипоталамическая аменорея, как причина дисфункции яичников. Ранний возраст менархе (<12 лет) является фактором повышенного риска развития ИБС, смертности от ИБС и общей смертности среди женщин, и эти результаты только частично связаны с ожирением.

Женщины, течение беременности которых осложняется преэклампсией, имеют вдвое выше риск последующей ИБС, инсульта и венозной тромбоэмболии на протяжении от 5 до 10 лет после завершения беременности. Если беременность осложняется гестационным диабетом, то соответственно возрастает риск развития диабета второго типа, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения ИБС.

Кроме того, в рекомендациях по профилактике патологии ССС рассматривается эффект лечения рака молочной железы на риск ИБС. Значительные достижения последних лет в лечении ранних стадий рака молочной железы позволяют значительно увеличить выживаемость таких пациенток, но отдаленные результаты анализа длительности жизни показывают затухание эффекта вследствие увеличения рисков, связанных с ИБС. Что

первично в увеличении данных рисков, возникновение самого заболевания или побочные эффекты от проводимого лечения, в настоящее время остается неизвестным.

В «Руководстве, основанном на эффективности, по профилактике ишемической болезни сердца у женщин — 2011» рекомендуется проводить стратификацию кардиоваскулярного риска всем женщинам, разделяя его на категории: 1) *высокий риск*; 2) *повышенный риск*; 3) *оптимальный риск*.

Отметим, что в группу *высокого риска* относятся все женщины с известной ИБС, заболеваниями периферических артерий, симптомными заболеваниями сонных артерий, аневризмой брюшной аорты, терминальной стадией хронической болезни почек или те, у кого есть прогнозируемый десятилетний риск коронарной патологии. В группу *повышенного риска* относятся женщины, у которых отмечается хотя бы один (и более) из перечисленных ниже факторов:

- **табакокурение;**
- **систолическое давление выше 120 мм рт. ст.;**
- **диастолическое давление выше 80 мм рт. ст.;**
- прием антигипертензивных препаратов;
- **холестерин >200 мг/дл, липопротеины высокой плотности холестерина <50, или лечение дислипидемии;**
- **ожирение (в частности, центральное ожирение);**
- **несбалансированное питание;**
- **низкая двигательная активность;**
- семейный анамнез: ранняя ИБС у родственников первой линии мужчин моложе 55 лет или у женщин моложе 65 лет;
- метаболический синдром;
- субклинический атеросклероз (ишемическая кальцификация, атеросклеротическая бляшка на сонной артерии или утолщение интимы-медии);
- **низкая толерантность к физической нагрузке на тредмиле и/или ненормальная скорость восстановления функции ССС после остановки упражнений;**
- системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани (системная красная волчанка или ревматоидный артрит);
- **акушерские осложнения при беременности: преэклампсия, гестационный диабет, гестацион-**

ная гипертензия (жирным курсивом выделены модифицируемые факторы риска).

В 2014 г. был сделан еще один шаг вперед и в «Рекомендации профилактики инсульта у женщин» введен пункт о наличии в анамнезе преэклампсии и гестационной гипертензии. Врачи **ВСЕХ** специальностей должны задавать вопросы пациентке о том, как протекал период беременности и родов. Также в данных рекомендациях подтверждается связь осложнений, связанных с беременностью, с последующими отсроченными осложнениями со стороны ССС.

Акушеры-гинекологи, консультируя пациенток, также должны информировать их о том, что преэклампсия, гестационный диабет, мертворождение и преждевременные роды могут в последующих беременностях не только повторяться, но и становиться триггером других тяжелых акушерских осложнений.

Каждый акушер-гинеколог, согласно рекомендациям Американской медицинской ассоциации, обязан сообщать своим пациенткам о том, что для сохранения здоровья сердечно-сосудистой системы нужно придерживаться следующих параметров: общий холестерин — <200 мг/дл; артериальное давление — <120/80 мм рт. ст.; индекс массы тела — <25 кг/м²; уровень глюкозы натощак <100 мг/дл; здоровое питание; умеренные физические нагрузки (>150 мин./неделю); отказ от табакокурения.

На сегодня довольно быстро заполняются пробелы в исследованиях, посвященных проблемной беременности и связи акушерских осложнений с последующими проблемами ССС. Кроме того, потенциальные успехи этих исследований помогут достичь краткосрочных целей — снизить материнскую и неонатальную заболеваемость для последующих беременностей; а также достичь долгосрочной цели — снизить бремя тяжелой инвалидизирующей патологии ССС в дальнейшем будет возможно вследствие первичной и вторичной профилактики.

Мы предлагаем рассматривать проблему вынашивания беременности и ее осложнений, как часть пожизненного здоровья женщины. Мы готовы, совместно с первичным звеном оказания медицинской помощи, создавать шкалы риска и алгоритмы обследования для мониторинга состояния здоровья, тогда реальным станет достижение долгосрочной цели.

Юлия Давыдова, д. мед. н., зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины»;

Вітаємо з ювілеєм Олександрі Василівну Тяжку



12 листопада 2016 року відзначає свій ювілейний день народження доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця лікар-педіатр вищої категорії, талановитий вчений і педагог Олександра Василівна Тяжка.

Народилася Олександра Василівна в с. Божиків Бережанського району в селянській глибоко патріотичній сім'ї на Тернопільщині. У 14 років разом із родиною була переселена на Схід. З 1954 року О.В. Тяжка — студентка лікувального факультету Хабаровського державного медичного інституту, який закінчила з відзнакою за спеціальністю «Лікарська справа» у 1959 році. Уся професійна діяльність Олександри Василівни пов'язана з педіатрією. Після закінчення інституту та проходження інтернатури до 1962 року О.В. Тяжка працює районним педіатром Яремчанського району Станіславської області. У ці роки Олександра Василівна сформувався як дитячий лікар-практик.

Під час навчання в аспірантурі на кафедрі педіатрії лікувального факультету Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця (1962–1965 рр.) О.В. Тяжка розпочинає свою науково-дослідницьку діяльність. Під керівництвом професора Р.Ю. Кольнер у 1966 р. вона успішно захищає кандидатську дисертацію на тему «Показники імунітету при гострому лейкозі і лімфогранулематозі у дітей».

Після закінчення аспірантури до 1969 р. Олександра Василівна працювала молодшим науковим співробітником відділу патології крові в Київському НДІ гематології і переливання крові.

Медицина – наука, вкрай необхідна для людини в будь-який час, будь-якому місці і не тільки тоді, коли вона хвора, але й навіть тоді, коли вона здорова. Лікарська діяльність дає вихід до досконалості, до моральності, до пізнання Бога, до досягнення істинного щастя – можна сказати, що це праця в ім'я Творця.

Маймонід (1135–1204)

З 1969 р. життя Олександри Василівни тісно пов'язане з рідним університетом та кафедрою педіатрії №1, де вона спочатку працювала на посаді асистента кафедри, а з 1985 р. — доцентом. У 1986 р. О.В. Тяжка блискуче захищає докторську дисертацію на тему «Тимомегалія у дітей (клініко-імунологічна характеристика і лікувально-профілактичні заходи)», а у 1989 р. отримує наукове звання професора.

З 1991 р. Олександра Василівна обіймала посаду завідувача кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Під керівництвом Олександри Василівни виконано і захищено 11 кандидатських та 2 докторські дисертації. Вона є автором 287 наукових публікацій, монографій, навчально-методичних посібників, за її редакцією видано підручник «Педіатрія» українською та російською мовами.

Справою усього життя професора О.В. Тяжкої стала наукова діяльність. Діапазон її інтересів надзвичайно широкий, присвячений вивченню особливостей стану здоров'я та реабілітації дітей із тимомегалією, механізмів розвитку захворювань дітей із найбільш частими аномаліями конституції, розробці та впровадженню програми реабілітації дітей зі спадковою атопією; дослідженню стану здоров'я дітей раннього віку, які постійно перебувають під впливом тютюнового диму, і розробці заходів для їх оздоровлення; дослідженню особливостей формування та профілактики жовчно-кам'яної хвороби у дітей; вивченню забезпеченості вітаміном Д дітей з алергічними захворюваннями та оптимізації їх лікування.

Велику увагу проф. О.В. Тяжка приділяє оптимізації та удосконаленню навчального процесу на кафедрі та університеті. Вона є талановитим лектором та педагогом.

Олександра Василівна — висококваліфікований лікар-педіатр, чуйний та доброзичливий до хворої дитини та її батьків. Її консультації у дитячих лікувальних закладах медичної служби залізничного транспорту України та по лінії санітарної авіації високо цінують лікарі за високий професіоналізм і практичну спрямованість. Професор О.В. Тяжка проводить велику санітарно-просвітницьку роботу — виступає на радіо і телебаченні, у різноманітних друкованих засобах масової інформації з питань профілактики, діагностики та лікування найбільш поширених захворювань у дітей.

Упродовж тривалого часу (1986–1995 рр.) професор О.В. Тяжка була головним позаштатним дитячим імунологом МОЗ України. За багаторічну наукову діяльність, вагомий внесок у розвиток вітчизняної науки, активну громадську діяльність Олександра Василівна отримала почесне звання «Заслужений лікар України», нагороджена Почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України.

Життєвий шлях професора О.В. Тяжкої гідний найвищих слів. Пройшовши шлях від відмінного допитливого студента до всіма шанованого професора і блискучого керівника, Олександра Василівна, безумовно, є прикладом для численних учнів та колег.

Високошановна Олександро Василівно!

Співробітники кафедри педіатрії №1, колектив університету, учні, студенти, педіатрична громада, редакція журналу «Перинатологія і педіатрія» дякують Вам за Вашу сердечність, доброту, дбайливе та чуйне ставлення до нас! Щиро вітаємо з ювілеєм і бажаємо міцного здоров'я, щастя, успіхів, натхнення і нових наукових досягнень.

Многая літа!

Вітаємо з 90-літнім ювілеєм професора Решоткіну Ларису Порфиріївну

22 листопада педіатрична спільнота відзначає славний ювілей прекрасної людини, чарівної жінки, висококласного Педіатра, Учителя — доктора медичних наук, професора Решоткіної Лариси Порфиріївни.

Уся наукова, клінічна, педагогічна діяльність професора Л.П. Решоткіної нерозривно пов'язана з педіатрією, якій віддано більше 65 років життя.

Решоткіна Лариса Порфиріївна народилася 22 листопада 1926 року в місті Нікополь Дніпропетровської області у сім'ї службовця — інженера Південно-трубного заводу. Там же навчалася у середній школі до початку Великої Вітчизняної війни. У серпні 1941 року сім'я разом із заводом евакуювалася у м. Первоуральськ Свердловської області. У Первоуральську Лариса Порфиріївна продовжувала навчання у середній школі, поєднуючи навчання з роботою на військовому заводі разом із батьками. Після закінчення школи з золотою медаллю, у 1944 році вступила до Дніпропетровського медичного інституту. У 1948 році перевелася до Чернівецького медичного інституту, який закінчила з відзнакою у 1949 році. Уже в студентські роки почала активно займатися наукою.

Протягом 1949–52 рр. навчалася у клінічній ординатурі за фахом «Педіатрія» на кафедрі дитячих хвороб Чернівецького медінституту та продовжувала займатися науковою діяльністю, наслідком якої був захист кандидатської дисертації, присвяченій проблемам хронічної дизентерії у дітей. Після закінчення клінічної ординатури працювала асистентом кафедри дитячих хвороб Станіславського (нині — Івано-Франківського) медичного інституту, а з 1962 року — доцентом цієї ж кафедри. У 1966 році була призначена завідувачем кафедри дитячих хвороб Івано-Франківського медінституту, яку очолювала до 1973 року. У цей час науковим напрямком діяльності кафедри було вивчення обміну життєво важливих мікроелементів у здорових дітей та при деяких захворюваннях. Результатом проведених наукових досліджень був захист Ларисою Порфиріївною Решоткіною у 1967 році докторської дисертації з теми: «Обмін заліза, міді, кобальту, цинку при ускладнених формах гіпотрофії». У 1969 році їй присвоєно учене звання професора.

З вересня 1973 року професор Решоткіна Л.П. — завідувач кафедри пропедевтики і факультетської педіатрії, в подальшому — кафедри педіатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, яку вона очолювала впродовж 20 років. Основними напрямками наукової діяльності кафедри було вивчення імунологічних аспектів, лікування і реабілітації дітей з бронхолегеневою патологією, лікування і виходження передчасно народжених дітей та дітей із затримкою внутрішньотрубного розвитку. З 1993 року Лариса Порфиріївна — професор кафедри педіатрії, а з 2004 року по 2012 рік — професор кафедри сімейної медицини ФПО, цикл «Педіатрія» ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Під керівництвом професора Решоткіної Л.П. захищено 2 докторські (нині професори С.К. Ткаченко, Р.П. Волосянко) та 12 кандидатських дисертацій. Багаторічні наукові і клінічні дослідження знайшли своє відображення у 135 наукових працях і 2 монографіях, численних методичних рекомендаціях для педіатрів, інформаційних листах, раціоналізаторських пропозиціях.

Поряд із науковою діяльністю професор Лариса Порфиріївна Решоткіна виконувала педагогічну роботу як зі студентами і лікарями-інтернами, так і зі слухачами передатестаційних циклів на кафедрі сімейної медицини, передаючи їм свої знання, свій багаторічний багатющий клінічний досвід. Ці види



діяльності професора Решоткіної Л.П. поєднувалися з великою, напруженою і відповідальною щоденною лікувально-профілактичною, консультативною роботою — спочатку у IV-й міській, а з 1988 року — в обласній дитячій клінічній лікарні м. Вінниця.

На довгій ниві служіння її величності «Педіатрії» Ви, шановна Ларисо Порфиріївно, завжди були на висоті як висококваліфікований клініцист, талановитий педіатр і педагог. Вам була притаманна широка ерудиція, глибина клінічного мислення, професіоналізм, інтелігентність, людяність у ставленні до хворих дітей і їхніх батьків. Ваші лекції вирізнялися чіткістю викладення матеріалу, новизною інформації, цікавими клінічними прикладами. Ми, Ваші учні, вчилися у Вас не тільки педагогічної і клінічної майстерності, а й доброти, справедливості, відповідальності. Нині в усіх куточках України працюють численні учні, дисертанти професора Решоткіної Л.П., які стали професорами, доцентами, завідувачами кафедр. Усі вони стали висококваліфікованими фахівцями, відданими педіатрії.

За багаторічну самовіддану працю професор Л.П. Решоткіна удостоєна багатьох державних нагород, 8 разів заносилася на Дошку Пошани, їй присвоєно звання «Відмінник охорони здоров'я».

Шановна Ларисо Порфиріївно!

Щиро вітаємо Вас із ювілеєм! Ми, Ваші учні і послідовники, бажаємо Вам доброго здоров'я, оптимізму, гарного настрою щодня. Нехай кожен ранок зустрічає Вас яскравими сонячними промінчиками, посмішками рідних людей, добрими новинами.

*Колектив кафедри педіатрії №1
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
Редакція журналу «Перинатологія та педіатрія»*

Davydova I.¹, Limanskaya A.¹, Klimenko S.²,
Mokrik A.¹, Butenko L.¹, Ogorodnyk A.¹

Modern approaches for management of the refractory immune thrombocytopenia in pregnancy

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev, Ukraine

²SI «Ukrainian Center of Radiation Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):12-14; doi 10.15574/PP.2016.68.12

Background. Thrombocytopenia *per se* is one of the hematological diseases, which demands the repeated thrombocytes infusion. The last tendencies in the management of this disease show the enhanced amount of the necessary thrombocytes doses for treatment and the worldwide trend for the declining of donors. Considerably to these facts the new approaches for the thrombocytopenia treatment have been organized within last two decades. One of them is the finding of the safe, appropriate and effective growth factor for platelets, which could significantly improve the level of thrombocytes.

The article describes the case of refractory ITP management in pregnancy. ITP diagnosed at 26 weeks of gestation, the platelet number at the time of diagnostics 20000. The other bone marrow disorders excluded by bone marrow biopsy. The in-patient of the High Risk Pregnancy Department (Obstetric Issues of the Extragenital Pathology) from the 28 weeks of pregnancy. Modern approaches for treatment of ITP was describe in the article. Pregnant received therapy according to the latest guidelines. Delivery in term of 33–34 weeks. Integrated treatment of thrombocytopenia.

Conclusions. The refractory ITP is a rare disease and could be occasionally seen during pregnancy, but the hemorrhagic complications could be extremely harmful for both mother and child and demand the preterm pregnancy termination. The management of refractory ITP during pregnancy should be performed according to the International recommendations for the thrombocytopenia treatment with all the reserve of the medications. The positive result of the ITP management and perinatal and obstetric outcomes has been achieved through the use of the entire arsenal of drugs, correct tactics of delivery with hemorrhage prevention be using the 4 T strategy and the adequate doses of the tranexamic acid (sangera) and rhTPO (Emaplug) (Yuriya-Farm, Ukraine). It was the first implementation of the subcutaneous rhTPO in parturient with refractory ITP in Ukraine.

Key words: immune thrombocytopenia, pregnancy, treatment of refractory immune thrombocytopenia, Emaplug, Sangera

Immune thrombocytopenia (ITP) *per se* is one of the hematological diseases, which demands the repeated thrombocytes infusion. The last tendencies in the management of this disease show the enhanced amount of the necessary thrombocytes doses for treatment and the worldwide trend for the declining of donors [1,3].

Considerably to these facts the new approaches for the thrombocytopenia treatment have been organized within last two decades. One of them is the finding of the safe, appropriate and effective growth factor for platelets, which could significantly improve the level of thrombocytes [1,2,3].

The thrombopoietin (TPO), the c-Mpl ligand, the primary natural regulator for megakaryocyte and platelets

development was purified in 1994, and since that two recombinant forms rh (TPO) and pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) have passed through the clinical investigation [1,4].

The efficacy of both of them have been proved in different hematological protocols, but showed no benefit in stem cells transplantation and in leukemia chemotherapy [3,4].

There are some serious cautions for platelet infusion therapy (PIT) in pregnancy. We do consider two main protocols for PIT in gestation and postpartum period: acute (after bleedings, PPH, postoperative blood loss) and repeated (in patients with comorbidities- leukemia, SLE, ITP, TTP,

Table 1

The main consequent approaches for ITP management in pregnancy

First line therapy			
	Initial response	Peak response	Level of evidence
Oral corticosteroids	2–14 days	4–28 days	C,D
Intravenous immunoglobulins	1–3 days	2–7 days	C
Second line therapy (for refractory ITP)			
Combined corticosteroids and intravenous immunoglobulins			
Splenectomy (second trimester)			
Third line therapy			
Relatively contraindicated	Anti-D immunoglobulin		C
	Azathioprine		D
Not recommended, but use in pregnancy described	Cyclosporine		A(C)
	Dapsone		C
	Thrombopoietin receptor agonists		C
	Campath-1H		C
	Rituximab		C
Contraindicated	Mycophenolate mofetil		C
	Cyclophosphamide		C
	Vinca alkaloids		D
	Danazol		X

Table 2

Platelet infusion therapy and rhTPO use in treatment of thrombocytopenia during pregnancy

		Platelet infusion therapy	rhTPO
Pregnancy specific causes	Gestational thrombocytopenia	-	-
	HELLP syndrome	+	n.s.
	AFLP	+	n.s.
	Severe preeclampsia	+	n.s.
Non- pregnancy specific causes	Primary ITP	+	+
	Secondary ITP	+	+
and thrombocytopenia associated with systemic disorders	TTP/HUS	+	n.s.
	von Willebrand disease type IIB	+	n.s.
	Systemic lupus erythematosus	+	n.s.
	Antiphospholipid syndrome	-	-
	Viral infections	-	-
	Drug induced thrombocytopenia	-	-
	Bone marrow disorders	+	+
	Splenic sequestration	+	+

Table 3

The management of refractory ITP in pregnancy

Week of gestation	Line of therapy	Dosage	Platelets level	Hemorrhagic signs
28	1 line	prednisone of 1mg/kg daily	20000	-
29	1 line	IVIg 1 g/kg	5000	-
30	2 line	Combined corticosteroids and intravenous immunoglobulins	5000-12000-5000	-
31	2 line	Combined corticosteroids and intravenous immunoglobulins rh TPO (revolade) Tranexamic acid infusions (sangera)	3000-5000	+
32	2 line	rhTPO (revolade) Tranexamic acid infusions (sangera)	2000-single platelets in blood smear	+
33	2 line	rhTPO (revolade) Azathioprine	Single platelets in blood smear	+
Pregnancy termination — elective caesarean section (female 2300 g, 44 sm)				
Prophylactics of hemorrhage (total blood loss 700,0 ml)				
Tonus		Thrombin		Trauma
Carbetocin after the cord clamping	Argon-plasma coagulator	Platelets infusion — 4 doses of afferent PIT Octaplex (according to weight in kg) Octagam (according to weight in kg) Erythrocytes infusion	Low segment incision Extraction of child in the intact amniotic membranes	
Postpartum period				
Therapy	Platelets level	Hemorrhagic signs		
PIT +sangera	Single in blood smear	+ No major bleeding from the wound by caesarean section performed		
Pulse -therapy +sangera	Single in blood smear	+ No major bleeding from the wound by caesarean section performed		
Emaplug s.c. (300 units/kg)+sangera Rituximab (1 per week)	Single in blood smear- absent in blood smear-30000	-		

HUS etc.). In the second situation we have to consider the possible refractoriness and alloimmunization and in both situations we have to assume the possibility of the transmission of the infectious agents (viruses of hepatitis B,C, HIV) and, of course, the transfusion reactions. There is one more important factor for the limitation of platelet infusion - the limited supply of the products and significantly high cost of them. The main consequent approaches for ITP management in pregnancy are represented in the table 1.

In the table 2 we represent the data concerning the PIT and rhTPO usage in pregnancy and postpartum.

The case of refractory ITP management in pregnancy.

Patient Ch., 25 years of age, diagnosed for ITP at 26 weeks of gestation, the platelet number at the time of diagnostics 20000. The other bone marrow disorders excluded by bone marrow biopsy. The in-patient of the High Risk Pregnancy Department (Obstetric Issues of the Extragenital Pathology) from the 28 weeks of pregnancy. The therapy on the regional level started by oral corticosteroids.

The therapy details and platelet response are represented in the Table 3.

Conclusions

The refractory ITP is a rare disease and could be occasionally seen during pregnancy, but the hemorrhagic complications could be extremely harmful for both mother and child and demand the preterm pregnancy termination. The management of refractory ITP during pregnancy should be performed according to the International recommendations for the thrombocytopenia treatment with all the reserve of the medications. The positive result of the ITP management and perinatal and obstetric outcomes has been achieved through the use of the entire arsenal of drugs, correct tactics of delivery with hemorrhage prevention by using the 4 T strategy and the adequate doses of the tranexamic acid (Sangera) and rhTPO (Emaplug) (Yuriya-Farm, Ukraine). It was the first implementation of the subcutaneous rhTPO in parturient with refractory ITP in Ukraine.

References

1. Imbach P., Crowther M. 2011. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. N Engl J Med.365(8): 734-41.
2. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L., Jr, Crowther M.A. 2011. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 117(16): 4190-207.
3. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., Chong B.H., Cines D.B., Gernsheimer T.B., Godeau B., Grainger J., Greer I., Hunt B.J., Imbach P.A., Lyons G., McMillan R. et al. 2010. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 115: 168-186.
4. Xu Zhang, Yajing Zhao, Xiaoqing Li et al. 2016, Feb. 16. Trombopoietin: a potential diagnostic indicator of immune thrombocytopenia in pregnancy. Oncotarget. 7(7): 7489-7496.

Современные подходы к лечению рефрактерной иммунной тромбоцитопении при беременности**Давыдова Ю.¹, Лиманская А.¹, Клименко С.², Мокрик А.¹, Бутенко Л. 1, Огородник А.¹**¹ ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины»² ГУ «Украинский центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины»

Актуальность. Иммунная тромбоцитопения является гематологическим заболеванием, которое требует повторных инфузий тромбоцитов. Последние тенденции в менеджменте данного заболевания свидетельствуют о большом количестве необходимых доз тромбоцитов для лечения ИТП. В связи с этим в течение последних двух десятилетий определены новые подходы к лечению тромбоцитопении. Одним из них является поиск безопасного и эффективного фактора роста тромбоцитов, который может привести к значительному росту количества тромбоцитов.

В статье описан клинический случай ведения беременной с впервые возникшей иммунной тромбоцитопенией во время беременности. У беременной, в сроке 26 недель, диагностирована ИТП. На момент поступления в клинику уровень тромбоцитов составил 20000. Путем проведения биопсии костного мозга исключена другая патология. На момент поступления в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии срок беременности составил 28 недель. Беременная получала терапию согласно новейшим рекомендациям. Родоразрешение в сроке 33–34 недели. После родоразрешения проведена комплексная терапия тромбоцитопении.

Выводы. Рефрактерная иммунная тромбоцитопения является редким заболеванием и может быть «случайной находкой» во время беременности, но геморрагические осложнения могут нести угрозу как для матери так и для плода. Менеджмент рефрактерной ИТП должен осуществляться согласно Международным рекомендациям с использованием всех доступных препаратов. Положительного результата менеджмента ИТП во время беременности удалось добиться благодаря использования широкого арсенала препаратов, правильной тактики родоразрешения и профилактики кровотечения. Включающей в себя 4 Т стратегию и адекватные дозы транексамовой кислоты (sangera) и rhTPO (Emaplug) (Юрия-Фарм, Украина). Это был первый опыт применения подкожной rhTPO у рожениц с рефрактерной ИТП в Украине.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, беременность, лечение ИТП, эмаллаг, сангера.

Сучасні підходи до лікування рефрактерної імунної тромбоцитопенії при вагітності**Давидова Ю.¹, Лиманська А.¹, Клименко С.², Мокрик О.¹, Бутенко Л.¹, Огородник А.¹**¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України»² ДУ «Український центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

Актуальність. Імунна тромбоцитопенія є гематологічним захворюванням, яке вимагає повторних тромбоінфузій. Останні тенденції в менеджменті даного захворювання свідчать про велику кількість необхідних доз тромбоцитів для лікування ІТП. У зв'язку з цим протягом останніх двох десятиліть визначені нові підходи до лікування тромбоцитопенії. Одним з них є пошук безпечної і ефективного фактора росту тромбоцитів, який може привести до значного зростання кількості тромбоцитів.

У статті описаний клінічний випадок ведення вагітної з тромбоцитопенією, що вперше виявлена під час вагітності. У вагітної, в терміні 26 тижнів, діагностована ІТП. На момент надходження в клініку рівень тромбоцитів склав 20000. Шляхом проведення біопсії кісткового мозку виключена інша гематологічна патологія. На момент надходження до відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології термін вагітності склав 28 тижнів. Вагітна отримувала терапію відповідно до новітніх міжнародних рекомендацій. Розродження в терміні 33–34 тижні. Після розродження проведена комплексна терапія тромбоцитопенії.

Висновки. Рефрактерна імунна тромбоцитопенія є рідкісним захворюванням і може бути «випадковою знахідкою» під час вагітності, але геморрагічні ускладнення можуть нести загрозу як для матері так і для плода. Менеджмент рефрактерної ІТП повинен здійснюватися відповідно до Міжнародних рекомендацій з використанням всіх доступних препаратів. Позитивного результату менеджменту ІТП під час вагітності вдалося домогтися завдяки використанню широкого арсеналу препаратів, правильної тактики розродження і профілактиці кровотечі, що включає в себе 4 Т стратегію і адекватні дози транексамової кислоти (sangera) і rhTPO (Emaplug) (Юрія-Фарм, Україна). Це був перший досвід застосування підшкірної rhTPO у породіль з рефрактерною ІТП в Україні.

Ключові слова: імунна тромбоцитопенія, вагітність, лікування імунної тромбоцитопенії, емаллаг, сангера.

Сведения об авторах:

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

Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Клименко Сергей Викторович — д.мед.н., проф., зав. отделения медицинской генетики, отдел гематологии и трансплантологии Научного центра радиационной медицины НАМН Украины, гл. гематолог и трансфузиолог Украины. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 53.

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

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

Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 5.11.2016 г.

УДК 611.3.618.36+616-053.1:615.225

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

Влияние бета-блокаторов на плацентарный и плодовой кровотоки у беременных группы высокого риска

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):15-18; doi 10.15574/PP.2016.68.15

Цель — изучить влияние селективного бета-блокатора «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) на плацентарный и плодовой кровотоки у беременных с артериальной гипертензией.

Пациенты и методы. Препарат «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) назначался с гипотензивной целью в дозировке 5 мг в сутки однократно. В исследование были включены 27 беременных (основная группа) с артериальной гипертензией I и II степени тяжести с максимальным уровнем артериального давления до начала гипотензивной терапии не выше 160/90 мм рт. ст. У всех исследуемых женщин на момент начала лечения отсутствовала статистически значимая протеинурия и задержка роста плода. Все беременные, включенные в исследование, получали лечение длительностью не менее 6–8 недель. Контрольную группу составили 20 беременных, которые получали лечение артериальной гипертензии препаратом метилдопа в стандартных дозировках. Группу здоровых составили 20 беременных женщин.

Результаты. В группе женщин (основная), получавших Бипролол (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина), достоверно выше была эффективность гипотензивной терапии, что позволило пролонгировать беременность до 37–39 недель. В обеих исследуемых группах отсутствуют статистически значимые изменения в структуре плаценты и фетометрии по сравнению с здоровыми беременными. Средние показатели IP в артериях пуповины, маточных артериях и бассейне средней мозговой артерии не отличались между группами обследованных женщин ($p > 0,05$) и соответствовали норме таковых у здоровых беременных.

Выводы. Использование препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) у беременных высокого риска с экстрагенитальной патологией обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие. Полученные данные доказывают целесообразность использования препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) в качестве гипотензивного и антиаритмического средства, а также безопасность их применения у беременных.

Ключевые слова: бета-блокаторы, беременность, Бипролол.

Введение

На сегодняшний день кардиоселективные бета-блокаторы широко применяются в клинике экстрагенитальной патологии беременных. Наиболее часто препараты данной группы используются в схемах лечения гипертонической болезни, нарушений сердечного ритма, тиреотоксикоза и т.д.

Принципиальный механизм их ингибирующего влияния на адренореактивные структуры заключается в ослаблении или устранении эффектов, связанных с возбуждением катехоламинами $\beta 1$ -адренорецепторов, которые вызывают учащение сердечного ритма, повышение автоматизма атриовентрикулярного узла и возбудимости миокарда, повышение скорости проведения импульсов, усиление сократительной способности миокарда, уменьшение рефрактерного периода, активацию липолиза. Возбуждение катехоламинами $\beta 2$ -адренорецепторов приводит к расширению артериол, снижению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, мочевого пузыря, тонуса матки при беременности, тремору скелетной мускулатуры, ингибированию высвобождения гистамина, лейкотриенов в тучных клетках при аллергических реакциях I типа, гипокалиемии, усилению печеночного гликогенолиза [1, 2, 6].

Несмотря на применение только кардиоселективных бета-блокаторов при беременности, сохраняется настороженность в отношении их влияния на плод и сократительную способность матки.

В 2003 г. Magee L. A. et al. обобщили опыт применения бета-блокаторов для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии беременных по данным систематических обзоров Кокрановской библиотеки и данных различных регистров [5]. Авторы проанализировали 29 клинических исследований (примерно 2500 женщин), в которых сравнивали эффективность и безопасность бета-блокаторов с плацебо, отсутствием терапии или другими антигипертензивными препаратами. Показано, что оральный прием бета-блокаторов

снижает риск развития тяжелой гипертензии ($n=1128$ женщин) и необходимость назначения дополнительной антигипертензивной терапии ($n=856$ женщин). Зависимости между продолжительностью антигипертензивной терапии и средней массой тела при рождении не выявлено [3].

На сегодняшний день в клинике беременных группы высокого риска для лечения артериальной гипертензии используются бета-блокаторы длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме. Применение таких препаратов обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, а также высокую приверженность пациентов к лечению. Очень важно не снижать резко артериальное давление (АД), так как выраженное его снижение может ухудшить маточно-плацентарный кровоток. Сосуды плаценты функционируют в максимально расширенном состоянии и не способны к ауторегуляции, поэтому падение АД в кровеносном русле матери может ухудшить состояние плода [4].

В связи с сохраняющимися дискуссионными вопросами в отношении влияния селективных бета-блокаторов на тонус матки, индукцию преждевременных родов, задержку развития плода мы исследовали состояние плацентарного и плодового кровотока у беременных группы высокого риска, которые получали в комплексном лечении селективный бета-блокатор «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина).

Цель работы — изучить влияние селективного бета-блокатора «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) на плацентарный и плодовой кровотоки у беременных с артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

В исследовании использовался селективный бета-блокатор «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина). Препарат назначался с гипотензивной целью в дозировке 5 мг в сутки однократно.

Контрольную группу составили 20 больных, которые получили лечение артериальной гипертензии препаратом метилдопа в стандартных дозировках.

Группу здоровых составили 20 беременных женщин.

Оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов проводилась на основании анализа частоты возникновения нежелательных явлений у всех исследуемых больных, а также анализа изменений состояния плода по данным ультразвукового исследования — УЗИ (плацентометрия, фетометрия) и доплер УЗИ (маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки). Эффективность терапии оценивалась согласно полученным данным о быстроте появления и стабильности гипотензивного эффекта.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты эффективности гипотензивной терапии Бипрололом и метилдопой. Так, при сохранении корректности сравниваемых групп (у большинства женщин обеих групп артериальная гипертензия наблюдалась до наступления настоящей беременности), гипотензивный эффект в основной группе после применения Бипролола наблюдался через 1 час после первого применения препарата. В контрольной группе снижение АД наблюдалось через сутки после применения препарата сравнения метилдопа.

Следует отметить, что эффективность гипотензивного эффекта при использовании монотерапии Бипрололом определялась стабилизацией АД у женщин в пределах 130/80 — 140/90 мм рт. ст. и возможностью родоразрешения в срок у 21 (77,7%) пациенток. Монотерапия метилдопой была эффективной у 11 (55%) женщин из группы сравнения, что обусловило у 9 (45%) назначение дополнительных гипотензивных препаратов.

Необходимость в политерапии артериальной гипертензии в основной группе возникла только у 6 (22,2%) женщин. Стабилизация АД позволила провести родоразрешение в срок 37–39 недель беременности у 24 (88,8%) женщин основной группы и 15 (75%) — группы контроля.

Таким образом, из таблицы 1 видно, что в группе женщин, получавших препарат «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина), достоверно выше была эффективность гипотензивной терапии, что позволило пролонгировать беременность до 37–39 недель.

Таблица 1

Показатели эффективности лечения по группам

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Наличие артериальной гипертензии до настоящей беременности, абс. (%)	25 (92,5)*	17 (85)
Стабилизация артериального давления после назначения гипотензивной терапии, часы	через 1–1,5	через 24–36
Эффективность монотерапии гипотензивного эффекта до родоразрешения в 37-39 нед., абс. (%)	21 (77,7)*	11 (55)
Необходимость в дополнительных гипотензивных препаратах для достижения гипотензивного эффекта, абс. (%)	6 (22,2%)*	9 (45%)
Родоразрешение в срок 37-39 нед. беременности, абс. (%)	24 (88,8%)*	15 (75)

Примечание: * — достоверность показателей при сравнении основной и контрольной группы (p<0,05).

Таблица 2

Показатели плаценто- и фетометрии по данным ультразвукового исследования у беременных, получавших гипотензивную терапию

Показатель	Группа		Здоровые
	основная	контрольная	
Гипертрофия плаценты	5 (18,5%)	4 (20%)	4 (20%)
Раннее старение плаценты	4 (14,8)	2 (10%)	3 (15%)
Низкая плацентация	1 (3,7%)	—	1 (5%)
Расширение межворсинчатых пространств плаценты	—	—	—
Маловодие	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (5%)
Многоводие	2 (7,4%)	2 (10 %)	2 (10%)
Кисты сосудистого сплетения у плода	—	—	1 (5%)
Вентрикуломегалия плода	—	—	—

Таблица 3

Показатели маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока у беременных, получавших гипотензивную терапию

Показатель	Группа		Здоровые
	основная	контрольная	
IP артерий пуповины	0,742±0,03	0,753±0,01	0,765±0,01
IP маточной артерии	0,83±0,011	0,83±0,012	0,84±0,011
Наличие диастолической вырезки, %	7,4	10	8
IP в бассейне СМА	0,73±0,036	0,72±0,021	0,691±0,012
Скорость кровотока в венозном протоке, см/с	46,24±1,61	45,26±1,45	47,32±1,85

Примечание: IP — индекс резистентности; СМА — средняя мозговая артерия.

Показатель эффективности применения любого препарата, применяемого во время беременности, определяется, в том числе, и его безопасным влиянием на плод. В таблице 2 показаны данные плаценто- и фетометрии беременных обеих групп по сравнению со здоровыми.

Из таблицы 2 видно, что в обеих исследуемых группах отсутствуют статистически значимые изменения в структуре плаценты и фетометрии по сравнению со здоровыми беременными.

Показатели, характеризующие состояние плацентарного и плодового кровотока, представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что средние показатели IP в артериях пуповины, маточных артериях и в бассейне средней мозговой артерии не отличались между группами обследованных женщин (p>0,05) и соответствовали норме таковых у здоровых беременных.

Частота выявления диастолической вырезки соответствовала показателям среднестатистических данных в популяции.

Увеличение максимальной скорости кровотока в венозном протоке являлось ранним доклиническим признаком гипоксии плода и критерием для включения беременной в группу риска по развитию перинатальной патологии. В обеих группах исследуемых не наблюдалось достоверного увеличения скорости кровотока в венозном протоке, что исключало наличие гипоксии

БІПРОЛОЛ

Показання до застосування

▼ артеріальна гіпертензія

▼ ішемічна хвороба серця (стенокардія)

▼ хронічна серцева недостатність



▼ зручний у застосуванні — 1 раз на добу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Біпролол.

Склад: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів. **Код АТХ** C07A B07. **Фармакологічні властивості.** Чинить гіпотензивну дію завдяки зменшенню серцевого викиду, гальмуванню секреції реніну нирками, а також впливу на барорецептори дуги аорти і каротидного синуса. При одноразовому застосуванні дія зберігається протягом 24 годин. **Показання:** АГ; ІХС (стенокардія); ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів препарату та інше. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати 1 раз на добу, бажано вранці. **Побічні реакції:** брадикардія, порушення AV-провідності, ортостатична гіпотензія, кашель, ангіоневротичний набряк, тремор/судоми, еректильна дисфункція. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р.п. МОЗ України № UA/3800/01/01; № UA/3800/01/02 від 21.10.2015. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна,
03134, м. Київ, вул. Миру, 17.
Тел: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.

БХФЗ  БСРР
www.bcpr.com.ua

у плодов беременных, в том числе в группе получавших Бипролол.

За все время исследования ни у одной больной не диагностировались нарушения в течение беременности, не регистрировались случаи рождения детей с врожденной патологией, не развивались побочные явления.

Выводы

Использование препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) у беременных высокого риска с экстрагенитальной патологией обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-

мишеней, а также высокую приверженность пациентов к лечению.

Наш опыт применения данного препарата показывает отсутствие нежелательных явлений у всех исследуемых беременных, а также изменений состояния плода по данным ультразвукового исследования плацентометрии, фетометрии и данным маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Полученные данные доказывают целесообразность использования препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) в качестве гипотензивного и антиаритмического средства, а также безопасность его применения у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007. — Jan. 24; (1):CD002252.
2. Evaluation of the management of heart failure in primary care / M.J. Calvert, A. Shankar, R.J. McManus [et al.] // Fam Pract. — 2009. — Jan. 18. [PubMed — as supplied by publisher].
3. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis / P. von Dadelszen, M.P. Ornstein, S.B. Bull [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 87—92.
4. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis / P. von Dadelszen, M.P. Ornstein, S.B. Bull [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355, № 9198. — P. 87—92.
5. Magee L.A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy / L.A. Magee, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Issue 3. — Art. No.: CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
6. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential / M. Wehling // Arzneimittelforschung. — 2010. — Vol. 60 (2). — P. 57—63.

Вплив бета-блокаторів на плацентарний та плодовий кровообіг у вагітних групи високого ризику

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

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

Мета — вивчити вплив селективного бета-блокатора «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) на плацентарний і плодовий кровообіг у вагітних з артеріальною гіпертензією.

Пацієнти та методи. Препарат «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) призначався з гіпотензивної метою в дозі 5 мг на добу одноразово. У дослідження були включені 27 вагітних (основна група) з артеріальною гіпертензією I і II ступеня тяжкості з максимальним рівнем артеріального тиску до початку гіпотензивної терапії не вище 160/90 мм. рт. ст. У всіх досліджуваних жінок на момент початку лікування була відсутня статистично значуща протеїнурія і затримка росту плода. Усі вагітні, включені в дослідження, отримували лікування тривалістю не менше 6–8 тижнів. Контрольну групу становили 20 здорових, які отримували лікування артеріальної гіпертензії препаратом метилдопа в стандартних дозуваннях. Групу здорових склали 20 вагітних жінок.

Результати. У групі жінок (основна), які отримували препарат «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), достовірно вищою була ефективність гіпотензивної терапії, що дозволило пролонгувати вагітність до 37–39 тижнів. В обох досліджуваних групах відсутні статистично значущі зміни в структурі плаценти і фетометрії порівняно зі здоровими вагітними. Середні показники ІР в артеріях пуповини, маткових артеріях і в басейні середньої мозкової артерії не різнилися між групами обстежених жінок ($p > 0,05$) і відповідали нормі таких у здорових вагітних.

Висновки. Застосування препарату «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у вагітних високого ризику з екстрагенітальною патологією забезпечує м'яку й тривалу антигіпертензивну дію. Отримані дані доводять доцільність використання препарату «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в якості гіпотензивного і антиаритмічного засобу, а також безпеку їх застосування у вагітних.

Ключові слова: бета-блокатори, вагітність, Біпролол.

The effect of beta-blockers on placental and fetal blood flow in pregnant women with high risk

I.V. Davydova, A.Yu. Limanskaya

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

Purpose — to study the effect of the selective beta-blocker Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) on placental and fetal blood flow in pregnant women with arterial hypertension.

Patients and methods. The drug Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) was prescribed with anti-hypertensive purpose, the dosage is 5 mg once a day. The study included 27 pregnant women (main group) with arterial hypertension 1 and 2 degrees of severity with the highest level of blood pressure before the start of antihypertensive therapy not higher than 160/90 mm Hg. Of all studied women at the time of treatment initiation were absent statistically significant proteinuria, and growth retardation of the fetus. All pregnant women included in the study received treatment at least 6–8 weeks. The control group consisted of 20 patients who received the treatment of hypertension drug methylodopa in standard dosages. The healthy group consisted of 20 pregnant women.

Results. In the main group of pregnant receiving Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine), significantly higher was the effectiveness of antihypertensive therapy, which allowed to prolong pregnancy until 37–39 weeks. In both groups no statistically significant changes in the structure of the placenta and fetometry compared to healthy pregnant women. The average IP in the arteries of the umbilical cord, uterine artery, and in the middle cerebral artery did not differ between studied groups of women ($p > 0.05$) and corresponded to the norm those in healthy pregnant women.

Conclusions. Using the drug Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) in high-risk pregnant women with extragenital pathology provides a more soft and long-lasting antihypertensive effect. The obtained data prove the usefulness of the drug Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) as antihypertensive and antiarrhythmic agents, as well as the safety of their use in pregnant women.

Key words: beta-blockers, pregnancy, Biprolol.

Сведения об авторах:

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

Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 23.11.2016 г.

УДК 618.3:616.12-008.331.1

А.Ю. Лиманская, М.П. Дзулит, Ю.В. Давыдова
Ассоциированная с беременностью
сердечно-сосудистая патология

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):19-21; doi 10.15574/PP.2016.68.19

В статье представлен обзор литературы о сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с беременностью. Гестационные гипертензивные расстройства являются предиктором развития сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта), поскольку имеют сходный механизм развития — дисфункцию эндотелия. На сегодняшний день наличие артериальной гипертензии во время беременности рассматривается как важный фактор прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущей жизни женщины. Все выше сказанное диктует необходимость соблюдения преемственности между врачами акушерами-гинекологами, кардиологами, терапевтами с целью профилактики кардиальной патологии в группах риска, а также своевременного ее выявления и коррекции, что, в свою очередь, будет способствовать снижению инвалидизации и смертности женщин от сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, беременность.

Введение

В настоящее время общепризнанным является не только факт, что наличие гипертонической болезни до беременности является триггером развития преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, но и приводятся убедительные данные о том, что преэклампсия ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском в возрасте старше 40 лет. Так, в ряде исследований доказана положительная коррелятивная зависимость между наличием преэклампсии и развитием гипертонической болезни в последующем [8].

По результатам проспективного анализа 7543 женщин за 60 лет (1931–1991 гг.), у женщин с артериальной гипертензией во время беременности в последующие годы смертность от ишемической болезни сердца значительно выше, чем у женщин с нормотонией во время гестации [4]. Рядом ученых, проводивших анализ показателя смертности от инфарктов и инсультов у женщин с артериальной гипертензией во время беременности, доказано, что наличие последней является предиктором развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Ingens H.U. et al. [11] представили данные, из которых следует, что наличие преэклампсии в анамнезе коррелирует с увеличением частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,65 раза после 40 лет, а при сочетании преэклампсии и преждевременных родов риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в будущем возрастает в 8 раз.

Исследования, проведенные Ness R. (2003), подтверждают наличие единых факторов возникновения инсульта и преэклампсии у беременных и у женщин, перенесших преэклампсию в анамнезе [14]. Доля женщин с преэклампсией и эклампсией, перенесших инсульт во время и после беременности, составляет от 25% до 45% [1].

У женщин с беременностью, осложненной преэклампсией, риск развития ишемического инсульта в будущем возрастает на 60%. При этом около 80% женщин, перенесших ассоциированный с преэклампсией инсульт, не отмечают повышения диастолического давления выше 100–105 мм рт. ст., что косвенно указывает на причину развития инсульта, сходную с этиологией преэклампсии, а именно — на эндотелиальную дисфункцию [19].

На сегодняшний момент доказана общность патогенеза преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний. Современное представление о патогенезе преэклампсии в определенной степени объясняет предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии у женщин с этим осложнением беременности.

Одной из наиболее распространенных гипотез возникновения преэклампсии является поверхностная инвазия вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного роста плода. Основы плацентарной дисфункции и преэклампсии закладываются еще в I–II триместре беременности. Это связано с нарушением инвазии цитотрофобласта в миометрий, что приводит к неполноценной физиологической трансформации стенок спиральных артерий, расстройству кровоснабжения плаценты и проявляется в виде чередования участков ее ишемии и реперфузии, а также к генерализации и чрезмерной выраженности оксидативного стресса, вызванного воспалительным ответом. Нарушение сосудистой инвазии цитотрофобласта на ранних стадиях материнско-плодового взаимодействия связано с нарушением ангиогенеза, снижением локального кровотока, патологией гемостаза и усилением оксидативного стресса плаценты [7]. Данный механизм связан с уменьшением в тканях матки специализированных естественных киллеров (NK) и увеличением активированных макрофагов, опосредованно в эндометрии при наличии сосудистого воспаления. Причины этого воспаления остаются предположительными, но скорее всего они объясняют развитие клинических симптомов. К ним относятся материнский аберрантный иммунный ответ на антигены по отцовской линии (у юных первородящих), предрасполагающая хроническая артериальная гипертензия с сопутствующей сосудистой или почечной недостаточности или без нее (у «старых» повторнородящих), ожирение и аутоиммунные заболевания.

Плацентарные факторы, лежащие в основе развития в дальнейшем клинических проявлений преэклампсии, обусловленные генерализованным системным воспалением, основным компонентом которого является эндотелиальная дисфункция. При оксидативном стрессе возникают процессы, позволяющие объединить представления о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе трех основных осложнений гестации, связанных с нарушениями в плаценте, — преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода.

Плацентарный оксидативный стресс является одним из ключевых элементов в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Этому способствуют активация апоптоза, поступления в материнский кровоток про-

тивовоспалительных цитокинов, апоптотических долей (некротического элемента, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 и др.) [15, 16].

При осложненной преэклампсии, с одной стороны, наблюдается увеличение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста, что способствует избыточному синтезу эндотелина-1 (обладает наиболее сильным сосудосуживающим действием), а с другой — снижение генерации мощного вазодилатора оксида азота. Существует предположение, что в основе выявленных патологических изменений лежит нарушение рецепции эндотелина-1, результатом чего является генерализованная вазоконстрикция. В течение многих десятилетий связь между маточно-плацентарной сосудистой недостаточностью и гестационными гипертензивными состояниями оставалась нераскрытой. Но в 1998 г. Кларк и его коллеги впервые продемонстрировали, что плацентарные клетки трофобласта высвобождают растворимую форму рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), известный как sFlt-1. Основной прорыв произошел в 2004 г., когда Левин и его коллеги провели исследование «случай-контроль» и сообщили, что уровень циркулирующего sFlt обычно увеличивается при беременности, в то время как уровни плацентарного про-ангиогенного фактора роста, PlGF, снижаются в течение последних двух месяцев беременности. Хроническая гипоксия, свойственная преэклампсии, вызывает повышение активности ренин-ангиотензин альдостероновой системы [9].

Организм матери претерпевает изменения гемодинамики, чтобы обеспечить более интенсивное кровоснабжение плода. Изменения в скорости кровообращения, внутричерепного давления и объема плазмы вызывают гипердинамическую циркуляцию крови и активацию эндотелия кровеносных сосудов, вследствие чего развиваются гипертония и протеинурия — основные характеристики преэклампсии. Поражение почек при преэклампсии обусловлено различными патогенетическими механизмами. Наряду с системным вазоспазмом, в прогрессировании поражения почек принимают участие аутоантитела, синтезируемые в организме матери. Эти аутоантитела стимулируют рецепторы ангиотензина первого типа, стимулируют секрецию интерлейкина-6 и ингибитора-1 — активатора плазминогена в мезангиальных клетках [13].

Клинические симптомы преэклампсии также возникают непосредственно в результате дисфункции эндотелия. При преэклампсии активность симпатической нервной системы и периферическое сосудистое сопротивление выше, чем у беременных с нормальным уровнем артериального давления [18]. Последствиями этих нарушений являются изменения гемодинамики: развитие артериальной гипертензии, уменьшение объема циркулирующей плазмы и нарушение перфузии многих внутренних органов. Гипертензия является следствием нарушения регуляции тонуса сосудов, а протеинурия — регуляции проницаемости кровеносных сосудов почек.

На фоне нормального течения беременности наблюдается повышение некоторых факторов свертывания — V, VII, VIII, X, XII — повышение уровня фибриногена и снижение активности системы фибринолиза. Такое состояние гиперкоагуляции направлено на предупреждение жизнеопасных кровотечений, однако оно приводит к увеличению риска тромбозомболических осложнений на фоне беременности. Преэклампсия сопровождается активацией коагуляционного каскада и развитием микротромбозов. Нарушение свертываемости крови обусловлено

гиперпродукцией свертывающих факторов крови патологической функционирующим эндотелием [20].

Наблюдаемые изменения липидного профиля при беременности характеризуются повышением уровня триглицеридов (на 300%), общего холестерина (на 25–30%), холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности. Эта, так называемая, гестационная гиперлипидемия необходима для снабжения развивающегося плода триглицеридами и холестерином. В случае присоединения преэклампсии наблюдается более выраженное повышение уровней триглицеридов и холестерина (средняя концентрация триглицеридов вдвое выше, чем при нормальной беременности, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности снижен; содержания липопротеинов низкой плотности повышены) [3, 10, 12].

По данным исследования He S. и соавт. [6], у женщин, имевших в анамнезе преэклампсию, отмечались намного более высокие показатели фибриногена, фактора Виллебранда, холестерина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, чем у здоровых беременных женщин. Обращает на себя внимание корреляция этих показателей с уровнем артериального давления во время беременности.

Также преэклампсия ассоциируется с повышением содержания свободных жирных кислот, которые, как известно, принимают участие в формировании синдрома инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и гиперлипидемия, свойственные преэклампсии, характерны для синдрома инсулинорезистентности. По данным некоторых исследователей, наличие инсулинорезистентности при преэклампсии коррелирует с уровнем лептина и активатора ингибитора плазминогена, что не характерно для нормально протекающей беременности [6, 17]. Выше сказанные изменения в будущем могут реализоваться в развитие сахарного диабета и метаболического синдрома у женщины.

Факторы риска, характерные для развития сердечно-сосудистых заболеваний (инсулинорезистентность, повреждение и дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение факторов коагуляции и липидного обмена, повышение выработки факторов воспаления) сопровождают беременность, осложненную развитием гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии. В современной медицине артериальная гипертензия у беременных в настоящее время рассматривается как важный прогностический фактор развития грозных сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Выводы

Таким образом, гестационные гипертензивные расстройства являются предиктором развития сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта), поскольку имеют сходный механизм развития — дисфункцию эндотелия. На сегодняшний день наличие артериальной гипертензии во время беременности рассматривается как важный фактор прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущей жизни женщины.

Все выше сказанное диктует необходимость соблюдения преемственности между врачами акушерами-гинекологами, кардиологами, терапевтами с целью профилактики кардиальной патологии в группах риска, а также своевременного ее выявления и коррекции, что, в свою очередь, будет способствовать снижению инвалидизации и смертности женщин от сердечно-сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Broun D.W. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women / D.W. Broun, N. Dueker. — Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1055—1064.
2. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study / G.A. Arnadottir, R.T. Geirsson, R. Arngrimsson [et al.] // BJOG. — 2005. — Vol. 112. — P. 286—292.
3. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies / L. Belo, M. Caslake, D. Gaffney [et al.] // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 162 (2). — P. 425—532.
4. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy / L.S. Jonsdottir, R. Arngrimsson, R.T. Geirsson [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1995. — Vol. 74 (10). — P. 772—776.
5. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105—1187.
6. Haemostatic, endothelial and lipoprotein parameters and blood pressure levels in women with a history of preeclampsia / S. He, A. Siveira, A. Hamsten [et al.] // Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 81 (4). — P. 538—542.
7. Hayman R. Hypertension in pregnancy / R. Hayman // Curr. Obstet. Gynaecol. — 2004. — Vol. 14 (1). — P. 1—10.
8. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study / B. Wilson, M.S. Watson, G.J. Prescott [et al.] // Br. Med. J. — 2003. — Vol. 326 (7394). — P. 845.
9. Itakura A. Involvement of placental peptidases associated with renin-angiotensin systems in preeclampsia / A. Itakura, S. Mizutani // Biochim. Biophys. Acta. — 2005. — Vol. 1. — P. 1751.
10. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia / N. Sattar, P. Clark, I.A. Greer [et al.] // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 148 (2). — P. 407—411.
11. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study / H.U. Irgens, L. Reisaeter, L.M. Irgens, R.T. Lie // Br. Med. J. — 2001. — Vol. 323 (7323). — P. 1213—1217.
12. Low-density lipoprotein particle diameter in normal pregnancy and preeclampsia / K. Ogura, T. Miyatake, O. Fukui [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. — 2002. — Vol. 9 (1). — P. 42—47.
13. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion / S.M. Bobst, M-C. Day, L.C. Gilstrap [et al.] // Am. J. Hypert. — 2005. — Vol. 18 (3). — P. 330—336.
14. Ness R. Family history of hypertension, heart disease and stroke among women who develop hypertension in pregnancy / R. Ness, N. Marcovic // Obstet. And Gynecology. — 2003. — Vol. 102. — P. 1366—1371.
15. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection / N. Naccasha, M.T. Gervasi, T. Chaiworapongsa [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 185 (5). — P. 1118—1123.
16. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? / V.A. Rodie, D.J. Freeman, N. Sattar, I.A. Greer // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 175. — P. 189—202.
17. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? / V.A. Rodie, D.J. Freeman, N. Sattar, I.A. Greer // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 175. — P. 189—202.
18. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans / J.P. Greenwood, E.M. Scott, J.B. Stoker [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 2200—2204.
19. Wilson B.J., Watson M.S. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life; results of cohort study / B.J. Wilson, M.S. Watson. — BMJ. — 2003. — Vol. 326. — P. 845—849.
20. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy // J. Clin. Hypertens. — 2001. — Vol. 3 (2). — P. 75—88.

Асоційована з вагітністю серцево-судинна патологія

А.Ю. Ліманська, М.П. Двудіт, Ю.В. Давидова

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

У статті наведено огляд літератури щодо серцево-судинної патології, асоційованої з вагітністю. Гестаційні гіпертензивні розлади є предиктором розвитку серцево-судинної патології (гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, інсульту, інфаркту), оскільки мають схожий механізм розвитку — дисфункцію ендотелію. На сьогодні наявність артеріальної гіпертензії під час вагітності розглядається як важливий чинник прогнозу розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому житті жінки. Усе вище зазначене диктує необхідність дотримання спадкоємності між лікарями акушерами-гінекологами, кардіологами, терапевтами з метою профілактики кардіальної патології в групах ризику, а також своєчасного її виявлення і корекції, що, своєю чергою, сприятиме зниженню інвалідизації та смертності жінок від серцево-судинної патології.

Ключові слова: серцево-судинна патологія, вагітність.

Pregnancy-associated cardiovascular pathology

A.Y. Limanskaia, M.P. Dvudit, I.V. Davydova

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

In the article was presented the overview of the literature on cardiovascular disease associated with pregnancy. Gestational hypertensive disorders are a predictor of cardiovascular disorders such as: hypertension, coronary heart disease, stroke, heart attack, because they have a similar mechanism of development that is called endothelial dysfunction. In the present day, the presence of hypertension during the pregnancy is considered as an important factor in the prognosis of the development of the cardiovascular disorder in the future life of the woman. All of the aforesaid requires the continuation between obstetrician-gynecologists, cardiologists, general practitioners with the aim of prevention of cardiac disease in the high-risk groups. It needs to be done, also for timely detection and correction of disease that, in turn, will help to reduce morbidity and mortality in women from cardiovascular pathology.

Key words: cardiovascular disease, pregnancy.

Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — к. мед. н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

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

Двудит Александра Николаевна — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Давидова Юлия Владимировна — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

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

Статья поступила в редакцию 15.11.2016 г.

Т.М. Аношина

Роль корекції мікробіоти у комплексному лікуванні вагітних з герпесвірусною інфекцією

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):22-25; doi 10.15574/PP.2016.68.22

Актуальність. Дисбіотичні порушення і генітальний герпес часто зустрічаються в жінок дітородного віку, що обумовлює актуальність підвищення ефективності лікування цих станів.

Мета — оцінити ефективність застосування пробіотиків у комплексі лікувально-профілактичних заходів для вагітних із герпесвірусною інфекцією. Пацієнти та методи. Основна група — 30 вагітних із герпесвірусною інфекцією, в яких застосовано комплекс профілактики з включенням пробіотика Флоріум, що містить 4 штами лактобактерій, група порівняння — 30 вагітних із веденням вагітності згідно з протоколами МОЗ України. У дослідженнях мікроекології піхви використано мікроскопічні та культуральні методи обстеження. Ступінь порушень біоценозу кишечника оцінено культурологічним методом за стандартними методиками.

Результати. На тлі зростання доміантної флори (збільшення вмісту біфідо- та лактобактерій) у кишечнику відмічалось зниження умовно-патогенної (гемолітичної ешерихія колі, протею, золотистого стафілококу, клебсієли та грибів роду Кандида). У 3 рази зменшилась частота скарг (здуття, дискомфорт, закрепи, слиз у випорожненнях). Поліпшився мікробний пейзаж піхви: у 3 рази зросла частота висівання лактобактерій, зменшилась частота висівання патогенної і умовно-патогенної флори (стафілококу золотистого та гемолітичного, гарднерел, хламідій, уреоплазми, мікоплазми та грибів роду Кандида). У 2–3 рази зменшилась частота скарг на клінічні прояви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк і гіперемія слизової). Про поліпшення умов розвитку гестаційного процесу свідчило зниження майже у 2 рази частоти плацентарної недостатності та преєклампсії, а відповідно — і дистресу плода.

Висновки. Отримані результати про ефективність та безпечність використання пробіотиків у комплексному лікуванні вагітних із герпесвірусною інфекцією дають змогу рекомендувати їх до застосування в жіночих консультаціях та родопомічних закладах.

Ключові слова: вагітність, дисбіоз, герпесвіруси, пробіотики, лікування.

Вступ

Відомо, що мати є основним джерелом колонізації новонародженої дитини як нормальною, так і патогенною мікрофлорою. Останнім часом спостерігається зростання кількості вагітних із бактеріальним вагінозом (20–25%), який є однією з форм дисбіотичних порушень мікроекології піхви, які виникають під впливом низки екзогенних та ендогенних факторів, що особливо актуально для жінок з імуносупресією, зокрема, при герпесвірусній інфекції. З мікробіологічних позицій, бактеріальний вагіноз слід розглядати як інфекційний запальний синдром, що характеризується високим рівнем облігатно-анаеробних мікроорганізмів і різким зниженням вмісту лактобацил або їх відсутністю в середовищі піхви. Доведено, що такий дисбаланс мікрофлори піхви в акушерській практиці призводить до плацентарної недостатності, передчасних пологів, затримки росту плода, післяпологового ендометриту та інших акушерських ускладнень [3].

Мікробіоценоз піхви слід розглядати не як ізольований біотоп, а в сукупності з оцінкою стану мікробіому жінки. Фізіологічна імуносупресія при вагітності та герпесвірусній інфекції, зміна кислотності середовища під впливом гормонів гестації порушують мікробну рівновагу біоценозів усіх слизових оболонок вагітної. У 50–55% жінок, які страждають на бактеріальний вагіноз, виявляється дисбактеріоз кишечника, що вказує на єдиний дисбіотичний процес в організмі з домінуючим проявом або в генітальній, або в травній системі. Кишечник — це резервуар мікроорганізмів, асоційованих із бактеріальним вагінозом. Виражений дисбіоз кишечника може не тільки спричинити патологічний перебіг вагітності та пологів, але й визначити формування кишкового біоценозу новонароджених, тому кишечник розглядається як «мішень» для патогенетичної терапії [6].

На сьогодні недостатньо вивчені питання впливу поєднаних порушень піхвового і кишкового мікробіоцинозу на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень, а недостатня ефективність лікувальних

і профілактичних засобів обумовлює необхідність пошуку профілактичних заходів, спрямованих на підвищення резистентності до інфекцій вагітних жінок.

Необхідність вивчення і лікування змішаних бактеріально-вірусних інфекцій нижнього відділу статевих шляхів (вульвовагініту, цервіциту, бактеріального вагінозу) і генітальної герпесвірусної інфекції обумовлена їх значною поширеністю, недостатньою ефективністю існуючих способів лікування, пов'язаних із недостатньо визначеними механізмами розвитку захворювання, резистентністю до препаратів, тривалим перебігом із частими рецидивами, хронізацією процесу. Особливу епідеміологічну загрозу становить безсимптомний герпес у жінок, що призводить до інфікування плода, збільшення кількості самовільних абортів, передчасних пологів, народження дітей з патологією центральної нервової системи. Тривала персистенція герпесвірусів в організмі людини і специфічний імунodefіцит, сформований у хворих на рецидивний генітальний герпес, зумовлюють приєднання інших інфекцій урогенітального тракту [5].

З огляду на те, що дисбіотичні порушення і генітальний герпес зустрічаються досить часто в жінок дітородного віку, стає очевидною актуальність підвищення ефективності лікування цих станів на основі вдосконалення патогенетично обґрунтованих методів терапії. Бактеріальні та вірусні збудники по-різному впливають на стан імунологічної резистентності організму. Так, якщо більшість умовно-патогенних збудників підвищують напруженість протиінфекційного загального і місцевого імунітету, то при вірусних захворюваннях відзначається мозаїчна картина порушень імуногенезу через виражену здатність вірусів блокувати синтез захисних білків і функціональну активність окремих видів імунокomпетентних клітин, що знижує ефективність проведеного лікування і робить його незавершеним [2].

Провідна роль у нормалізації складу кишкової мікрофлори належить пробіотикам — препаратам, які містять живі штами нормальної кишкової мікрофлори. Важливим механізмом дії пробіотиків є антагоністичний

ефект щодо ненормальних штамів кишкової мікрофлори, обумовлений дією метаболітів нормальних бактерій, основними з яких є коротколанцюгові жирні кислоти й молочна кислота. Пробиотики не тільки запобігають колонізації патогенами, але й сприяють стабілізації епітеліального бар'єру, перешкоджають транслокації бактерій у внутрішнє середовище. Важлива роль у механізмі дії пробиотиків відводиться стимуляції імунної відповіді слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та інших органів [1, 4].

Мета роботи — оцінити ефективність застосування пробиотиків у комплексі лікувально-профілактичних заходів для вагітних із герпесвірусною інфекцією.

Матеріали та методи дослідження

Для перевірки ефективності застосування пробиотиків у комплексі лікувально-профілактичних заходів ми відібрали 60 вагітних із герпесвірусною інфекцією (ГВІ) у терміні вагітності 14–16 тижнів. Методом рандомізації 60 жінок розподілили на дві групи: основна група — 30 вагітних із застосуванням рекомендованого комплексу профілактики з включенням пробиотика; група порівняння — 30 вагітних із веденням вагітності згідно з протоколами МОЗ. Контрольну групу становили 50 здорових вагітних без ГВІ у відповідних термінах вагітності.

У дослідженнях мікроекології піхви використовували мікроскопічні та культуральні методи обстеження. При порівнянні отриманих результатів із застосуванням класифікації Кира у підтвердженні культурологічним дослідженням та клінічними показниками ми виділяли чотири типи стану біоценозу піхви: нормоценоз, умовний нормоценоз, помірний дисбіоз, виражений дисбіоз.

Ступінь порушень біоценозу кишечника оцінювали згідно з методичними рекомендаціями «Діагностика і лічення дисбактеріозів кишечника» (Москва, 1991 р.).

Кількісний аналіз мікрофлори вивчали шляхом посіву серійних розведень 1 см³ матеріалу на поверхню твердих диференційно-діагностичних середовищ: жовточно-сольовий агар, кров'яний агар, середовище Сабуро для грибів, тіогліколеве середовище, середовище Ендо та Плоскірева, для дослідження нормальної мікрофлори використовували середовище Блаурока (біфідумбактерії) та середовище MRS (лактобактерії). Кількісні показники росту бактерій перераховували в десятинні логарифми.

До комплексу лікування ми включали оральний симбіотик Флоріум для відновлення мікрофлори піхви і кишечника. Препарат зручний у застосуванні, не потребує особливих умов застосування, курс лікування — 1 тиждень. Флоріум — запатентована харчова добавка (Європейський патент РСТ / EP2011 / 065877) у вигляді капсул, яка містить чотири штами молочнокислих бактерій, що відновлюють і підтримують баланс вагінальної флори:

— *Lactobacillus crispatus* LBV88 не менше 100x10⁹ КОЕ/г — 40 мг;

— *Lactobacillus rhamnosus* LBV96 не менше 100x10⁹ КОЕ/г — 40 мг;

— *Lactobacillus gasseri* LBV150 не менше 100x10⁹ КОЕ/г — 12 мг;

— *Lactobacillus jensenii* LBV116 не менше 100x10⁹ КОЕ/г — 8 мг.

Крім лактобактерій, до складу Флоріум входять фруктоолігосахариди, які є живильним середовищем для росту і розмноження власної мікрофлори.

Спосіб застосування та дози: по 1 капсулі 2 рази на день (вранці і ввечері) за 30 хвилин до їди, запиваючи

склянкою води або іншого напою. Тривалість прийому — 1 тиждень.

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведення лікування з використанням пробиотиків у жінок основної групи поліпшилася мікроекологія кишечника, на що вказало зменшення частоти висівання патогенної мікрофлори. Так, у 2 рази знизилась частота висівання протею (з 20,0% до 10,0%), золотистого стафілококу (з 16,7% до 6,7%), грибка роду Кандида (з 36,7% до 16,7%, p<0,05).

За даними табл. 1, у жінок основної групи збільшився вміст біфідо- та лактобактерій. Так, кількість лактобактерій у жінок після лікування становила 6,8±0,4 Lg КУО/мл проти 4,3±0,5 Lg КУО/мл до лікування (p<0,05), біфідобактерій — 6,6±0,6 Lg КУО/мл проти 4,3±0,4 Lg КУО/мл відповідно (p<0,05). На тлі зростання доміантної флори відмічалось зниження умовно-патогенної: у жінок основної групи виявлялася достовірно менша кількість гемолітичної ешерихія колі, протею, золотистого стафілококу, клесієли та грибів роду Кандида.

За аналізом лабораторних і клінічних показників, частка жінок основної групи з дисбіозом кишечника різної вираженості знизилась з 66,7% до 46,7%.

Серед жінок з ГВІ 40,0% до лікування скаржилися на клінічні прояви дисбіозу кишечника, найчастішими серед яких були здуття, дискомфорт, закрепи, слиз у випорожненнях. Після рекомендованого лікування такі скарги спостерігалися лише у 12,0% вагітних.

У результаті комплексного лікування в жінок основної групи поліпшився і мікробний пейзаж піхви. Якщо до лікування в жінок і основної групи, і групи порівняння відмічалось суттєве пригнічення нормальної мікрофлори, то після проведеного курсу ситуація покращилась. Так, біфідобактерії (при КОЕ 10⁴ і вище) до лікування виявлялися лише у 10,0% та 13,3% жінок основної групи та групи порівняння, після рекомендованого лікування показник підвищився до 40,0% (p<0,05), а у жінок групи порівняння він залишився на тому ж рівні (16,7%). Лактобактерії, наявність яких є визначальною для діагностики порушень біоценозу піхви, до лікування відмічались у 13,3%

Таблиця 1

Кількісні показники мікроекології кишечника в динаміці лікування, Lg КУО/мл

Мікроорганізми	Група обстежених жінок				
	основна		порівняння		контроль
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
<i>E.coli</i>	(6,2±0,4)*	6,8±0,3	(6,0±0,4)*	(6,1±0,5)*	7,6±0,5
<i>E.coli haemol.</i>	(5,6±0,5)*	(3,2±0,4)^#	(5,5±0,4)*	(5,1±0,5)*	2,6±0,3
<i>Enterobacter cloacal</i>	6,9±0,6	6,6±0,6	7,0±0,4	6,7±0,5	6,4±0,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(7,0±0,5)*	(5,4±0,4)^#	(7,3±0,4)*	(6,7±0,5)*	4,9±0,3
<i>Proteus vulgaris</i>	(3,9±0,4)*	2,8±0,4	(4,1±0,3)*	(3,8±0,4)*	2,4±0,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,8±0,4	6,0±0,5	5,6±0,6	5,9±0,4	6,2±0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	(5,2±0,5)*	(3,0±0,5)^#	(5,4±0,4)*	(5,2±0,6)*	2,1±0,5
Гриби роду <i>Candida</i>	(6,4±0,4)*	(4,8±0,6)^#	(6,7±0,5)*	(6,3±0,7)*	3,8±0,4
<i>Bifidumbacterium</i>	(4,3±0,4)*	(6,6±0,6)^#	(4,5±0,5)*	(4,9±0,6)*	8,4±0,3
<i>Lactobacterium</i>	(4,3±0,5)*	(6,8±0,4)^#	(4,0±0,5)*	(4,5±0,3)*	7,6±0,2

Примітки: * — різниця достовірна щодо показника здорових вагітних (p<0,05); ^ — різниця достовірна щодо показника до лікування (p<0,05); # — різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05).

Таблиця 2

Результати мікроскопічного обстеження піхви в динаміці лікування, абс. (%)

Показник	Група обстежених				контроль
	основна		порівняння		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
II тип мазка (запальний)	25 (83,3)*	18 (60,0)*	27 (90,0)*	24 (80,0)*	18 (36,0)
Лейкоцити: <20	5 (16,7)*	8 (26,7)	6 (20,0)*	5 (16,7)*	20 (40,0)
20–50	12 (40,0)	15 (50,0)	12 (40,0)	12 (40,0)	25 (45,0)
>50	13 (43,3)*	7 (23,3)	12 (40,0)*	13 (43,3)*	5 (10,0)
Палички Додерлейна: наявні	4 (13,3)*	7 (23,3)*	5 (16,7)*	6 (20,0)*	30 (60,0)
поодинокі	5 (16,7)	8 (26,7)	5 (16,7)	4 (13,3)	5 (10,0)
відсутні	21 (70,0)*	15 (50,0)	20 (66,7)*	20 (66,7)*	15 (30,0)
Кандида	12 (40,0)*	6 (20,0)*	14 (46,4)*	12 (40,0)*	4 (8,0)
Гарднерела	7 (23,3)*	4 (13,3)*	8 (26,7)*	6 (20,0)*	1 (2,0)
Хламідія	7 (23,3)*	5 (16,7)*	8 (26,7)*	7 (23,0)*	1 (2,0)

Примітка: * – різниця достовірна щодо показника здорових вагітних (p<0,05).

Таблиця 3

Клінічні прояви порушень мікробіоценозу піхви та результати додаткових обстежень, абс. (%)

Показник	Група обстежених				контроль
	основна		порівняння		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Свербіж	9 (30,0)*	3 (10,0) ^	8 (26,7)*	7 (23,3)*	3 (6,0)
Набряк, гіперемія	5 (16,7)*	2 (6,7)	7 (14,0)*	7 (14,0)*	2 (4,0)
Надмірні виділення	10 (33,3)*	4 (13,3)^	8 (26,7)*	9 (30,0)*	3 (6,0)
pH піхвового вмісту більше 4,5	12 (40,0)*	5 (16,7)^#	11 (36,7)*	10 (33,3)*	4 (8,0)
Позитивний аміновий тест з піхвовими виділеннями	8 (26,7)*	3 (10,0)^#	8 (26,7)*	8 (26,7)*	2 (4,0)

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника здорових вагітних (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника до лікування (p<0,05); # – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05).

та 16,7% жінок відповідно, після лікування – у 46,7% (p<0,05) та 20,0%. Відповідно зменшилась частота висівання значущих рівнів патогенної та умовно-патогенної флори (стафілококу золотистого та гемолітичного, гарднерел, хламідій, уреоплазми, мікоплазми та грибів роду Кандида).

Ефективність лікування підтверджена і результатами мікроскопічного обстеження піхви (табл. 2): у 2 рази знизилась частка жінок із кількістю лейкоцитів понад 50. Наявність паличок Додерлейна після лікування відмічалася у 23,3% жінок проти 13,3% до лікування, що вказало на поліпшення захисних можливостей і створило умови для пригнічення росту патологічних мікроорганізмів (грибів роду Кандида, гарднерел, хламідій).

Клінічна картина в динаміці лікування також підтвердила його ефективність. Суттєво зменшилась частота скарг у жінок основної групи (табл. 3). За нашими даними, до лікування вагітні з ГВІ найчастіше скаржились на надмірні піхвові виділення, такі скарги відмічала третина

Таблиця 4

Ускладнення перебігу вагітності в обстежених жінок залежно від проведеного лікування, абс. (%)

Ускладнення	Група обстежених		
	основна	порівняння	контроль
Загроза переривання вагітності	9 (30,0)*	12 (40,0)*	4 (8,0)
Загроза передчасних пологів	5 (16,7)*	8 (26,7)*	2 (4,0)
Плацентарна недостатність	7 (23,3)*^	12 (40,0)*	4 (8,0)
Анемія	6 (20,0)	10 (33,3)*	9 (18,0)
Дистрес плода	5 (16,7)*^	11 (36,7)*	3 (6,0)
Преєклампсія	3 (10,0)	6 (20,0)*	2 (4,0)
Патологія навколоплідних вод	5 (16,7)*	8 (26,7)*	2 (4,0)

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника здорових вагітних (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05).

жінок, після лікування ця частка зменшилась у 2 рази (14,0% проти 24,0% у групі порівняння, p<0,05); у 3 рази зменшилась доля жінок, які скаржились на свербіж, у 2 рази – на набряк і гіперемію слизової. Клінічні прояви підтверджувались результатами додаткових обстежень. Більш ніж у третини жінок з ГВІ до лікування виявлявся рН піхвового вмісту більше 4,5, після рекомендованого лікування показник знизився більш у 2 рази (з 40,0% до 16,7%, p<0,05). Проведення амінового тесту з піхвовими виділеннями показало позитивний результат у 26,7% жінок, після рекомендованого лікування – у 10,0% (p<0,05).

Поліпшення загального стану та мікробіоти організму в жінок основної групи дало змогу покращити умови розвитку гестаційного процесу. Перебіг даної вагітності був обтяжений у 33,3% вагітних основної групи проти 53,3% жінок групи порівняння (p<0,05). Майже в 2 рази знизилась частота плацентарної недостатності з 40,0% до 23,3% та преєклампсії (табл. 4), а відповідно – і дистресу плода з 36,7% до 16,7%.

Побічні ефекти чи ускладнення, пов'язані з прийомом пробіотика, не спостерігались.

За інтегральним аналізом лабораторних і клінічних показників, проведене лікування з використанням пробіотика можна вважати ефективним у 93,3% жінок.

Отримані результати про ефективність і безпечність пробіотиків у комплексному лікуванні вагітних із герпесвірусною інфекцією дають змогу рекомендувати їх до застосування в жіночих консультаціях та родопомічних закладах.

Висновки

Проведене лікування вагітних із герпесвірусною інфекцією з включенням пробіотика сприяло поліпшенню стану їхньої мікробіоти.

На тлі зростання доміантної флори (збільшення вмісту біфідо- та лактобактерій) у кишечнику відмічалось зниження умовно-патогенної (гемолітичної ешерихія коли, протею, золотистого стафілококу, клібсієли та грибів роду Кандида). За аналізом лабораторних та клінічних показників, частка жінок із дисбіозом кишечника різної вираженості знизилась з 66,7% до 46,7%; у 3 рази зменшилась частота скарг (здуття, дискомфорт, закрепи, слиз у випорожненнях).

У результаті комплексного поліпшився мікробний пейзаж піхви. У 3 рази зросла частота висівання лактобактерій, відповідно, зменшилась частота висівання значущих рівнів патогенної і умовно-патогенної флори (стафілококу золотистого та гемолітичного, гарднерел,

хламидий, уреоплазми, мікоплазми та грибів роду Кандида). У 2–3 рази знизилася частота скарг на клінічні прояви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк і гіперемія слизової).

Поліпшення загального стану жінок і мікробіоти організму дало змогу покращити умови розвитку гестаційного процесу. Майже у 2 рази знизилась частота пла-

центарної недостатності та прееклампсії, а відповідно — і дистресу плода.

Отримані результати про ефективність і безпечність використання пробіотиків у комплексному лікуванні вагітних із герпесвірусною інфекцією дозволяють рекомендувати їх до застосування в жіночих консультаціях та рододопомічних закладах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гопчук О.М. Пробиотики: сучасний погляд на терапевтичну ефективність / О.М. Гопчук, Т.В. Герасимова, О.В. Морозова // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* — 2015. — № 6 (92). — С. 56–61.
2. Гопчук О.М. Стратегія впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику / О.М. Гопчук, О.В. Морозова // *Здоровье женщины.* — 2015. — № 6. — С. 8183.
3. Диагностика и терапия бактериального вагиноза при беременности / К.В. Шалепо, В.В. Назарова, Ю.Н. Менухова [и др.] // *Педиатрия.* — 2014. — № 3. — С. 88–95.
4. Пробиотики і пребіотики : загальні практичні рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації (2011) // *Ліки України.* — 2012. — № 7 (163).
5. Сидорова И.С. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин / И.С. Сидорова, Х.А. Белопольская // *Вестник РАМН.* — 2012. — № 4. — С. 4–10.
6. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2011. — Т. 21, № 5. — С. 17–27.

Роль коррекции микробиоты в комплексном лечении беременных с герпесвирусной инфекцией

Т.Н. Аношина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Актуальность. Дисбиотические нарушения и генитальный герпес часто встречаются у женщин детородного возраста, что и обуславливает актуальность повышения эффективности лечения этих состояний.

Цель — оценить эффективность применения пробиотиков в комплексе лечебно-профилактических мероприятий для беременных с герпесвирусной инфекцией.

Пациенты и методы. Основная группа — 30 беременных с герпесвирусной инфекцией, у которых применен комплекс профилактики с включением пробиотика Флориум, содержащего 4 штамма лактобактерий, группа сравнения — 30 беременных с ведением беременности согласно протоколам МЗ. В исследованиях микробиологии влагалища использованы микроскопические и культуральные методы обследования. Степень нарушений биоценоза кишечника оценена культуральным методом по стандартным методикам.

Результаты. На фоне роста доминантной флоры (увеличение содержания бифидо- и лактобактерий) в кишечнике отмечалось снижение условно-патогенной (гемолитической эшерихии коли, протей, золотистого стафилококка, клебсиеллы и грибов рода Кандида). В 3 раза снизилась частота жалоб (вздутие, дискомфорт, запоры, слизь в кале). Улучшился микробный пейзаж влагалища: в 3 раза выросла частота высевания лактобактерий, уменьшилась частота высевания патогенной и условно-патогенной флоры (стафилококка золотистого и гемолитического, гарднереллы, хламидий, уреоплазмы, микоплазмы и грибов рода Кандида). В 2–3 раза уменьшилась частота жалоб (чрезмерные влагалищные выделения, зуд, отек и гиперемия слизистой). Об улучшении условий развития гестационного процесса свидетельствовало снижение почти в 2 раза частоты плацентарной недостаточности и прееклампсии, а соответственно — и дистресса плода.

Выводы. Полученные результаты об эффективности и безопасности использования пробиотиков в комплексном лечении беременных с герпесвирусной инфекцией позволяют рекомендовать их к применению в женских консультациях и родовспомогательных учреждениях.

Ключевые слова: беременность, дисбиоз, герпесвирусы, пробиотики, лечение.

Role of microbiota correction in complex treatment of pregnant women with herpesvirus infection

T.M. Anoshina

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Relevance. Dysbiotic disorders and genital herpes are common among women of childbearing age, determines the urgency of enhancing the effectiveness of the treatment of these conditions.

Purpose — evaluation of the efficacy of probiotics in complex therapeutic and preventive measures for pregnant women with herpes infection.

Patients and methods. The main group — 30 pregnant women with herpes infection prevention using inclusion complex probiotic containing 4 strains of lactobacilli, the comparison group — 30 pregnant women with the knowledge of the pregnancy according to the Ministry of Health reports. In studies of vaginal microecology using microscopic examination and culture methods. The extent of violations biocenosis intestine cultural assessed by using standard techniques.

Results. Against the background of the dominant flora (increase of *Bifido-* and *Lactobacillus*) in the gut decreased opportunistic (hemolytic *Escherichia coli*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* and *Candida*). The 3-fold decreased the frequency of complaints (bloating, discomfort, constipation, mucus in the stool). To improve the microbial landscape of the vagina: a 3-fold increased incidence of *Lactobacillus* sowing, seeding rate decreased pathogenic and opportunistic pathogens (*Staphylococcus aureus* and hemolytic, *Gardnerellas*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* and *Candida*). At 2–3 times to reduce the frequency of complaints (excessive vaginal discharge, itching, swelling and redness of the mucous). On the improvement of conditions for development of gestational process shows a decrease of almost 2 times the frequency of preeclampsia and placental insufficiency, and thus the fetal distress.

Conclusions. The results of the efficacy and safety of probiotics in treatment of pregnant women with herpes infection, allow us to recommend them for use in antenatal clinics and maternity homes.

Key words: pregnancy, dysbiosis, herpesvirus, probiotics, treatment.

Сведения об авторах:

Аношина Татьяна Николаевна — к.мед.н., ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л.Шупика.

Адрес: г. Киев, пр-т Героев Сталинграда, 16.

Статья поступила в редакцию 25.10.2016 г.

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

Профилактика репродуктивных потерь у женщин с системной красной волчанкой

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):26-32; doi 10.15574/PP.2016.68.26

Цель — изучить особенности течения беременности и родов у женщин с системной красной волчанкой с учетом проведения прегравидарной подготовки.

Пациенты и методы. В исследование включены 24 беременные с системной красной волчанкой, получившие прегравидарную подготовку (I группа), 28 беременных с этой патологией, беременность у которых наступила спонтанно (II группа), контрольную группу составили 28 беременных без аутоиммунных заболеваний. Группы сопоставимы по возрасту, уровню образования, особенностям питания и проживания в сходных климатических условиях. В прегравидарную подготовку включены микронизированный прогестерон (Утрожестан в суточной дозе 200 мг с 16 по 25-й дни цикла, при выявлении недостаточности II фазы цикла), Тивортин в терапевтической дозировке, препарат, содержащий йод и фолиевую кислоту в суточных дозировках, рекомендуемых ВОЗ для преконцепционного периода (соответственно, 200 мкг и 400 мкг).

Результаты. Во всех трех группах не было отмечено спонтанного прерывания беременности до 12 недель. В I группе беременных наблюдались достоверно лучшие результаты при сопоставлении частоты осложнений беременности, исходов беременности, нарушений метаболизма. Проведение профилактики эндотелиальной дисфункции препаратом Тивортин, а также продолжение терапии сопровождения L-аргинином в ранние сроки гестации, особенно в группах беременных с высокими титрами анти-Рo-антител, антифосфолипидных антител, наряду с продолженным приемом микронизированного прогестерона (Утрожестан), способствовало снижению частоты возникновения гипертензивных осложнений беременности (гестационной гипертензии, преэклампсии) и рождению детей с задержкой внутриутробного развития или низкой массой тела для срока гестации. Напротив, у женщин II группы, вступивших в беременность спонтанно, не было возможности модифицировать медикаментозную терапию, в том числе беременные получали кортикостероиды в связи с активацией аутоиммунного заболевания, у части женщин с системной красной волчанкой была необходимость усиления терапии кортикостероидами в пульс-режиме, применением второй линии терапии в послеродовом периоде.

Выводы. Ведение беременности у женщин с системной красной волчанкой представляет сложную задачу. Женщинам фертильного возраста с этой патологией настоятельно рекомендуется преконцепционное консультирование и индивидуальный подход к оценке рисков развития акушерских и соматических осложнений. Такая подготовка может быть обеспечена в клинике, имеющей опыт ведения редких, тяжелых экстрагенитальных заболеваний, в составе мультидисциплинарной команды. В прегравидарной подготовке следует использовать препарат микронизированного прогестерона для вагинального введения (Утрожестан). Тщательное планирование беременности с профильными специалистами, имеющими опыт в ведении таких пациенток, обоснованная прегравидарная подготовка, своевременное выявление факторов риска и профилактика акушерских, соматических и перинатальных осложнений позволят достичь успеха и минимизировать материнские и перинатальные осложнения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, беременность, мультидисциплинарный подход, Тивортин, микронизированный прогестерон, Утрожестан.

Введение

За последние двадцать лет наблюдается увеличение числа пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с системной красной волчанкой (СКВ). Значительный прогресс в диагностике и лечении СКВ, достигнутый в последнее время, привел к улучшению выживаемости пациенток, а также к увеличению числа беременностей у таких женщин. Изменения в подходах к терапии, прогресс в выявлении роли СКВ, как коморбидного состояния при осложнениях беременности, способствовали снижению числа репродуктивных потерь в этой группе женщин [3, 6].

Беременность для пациенток с аутоиммунными заболеваниями всегда имеет как краткосрочные эффекты, так и долгосрочные последствия: возможно временное улучшение состояния матери (например, при ревматоидном артрите) или обострение (при СКВ) [11, 12].

Тот факт, что беременность оставляет длительный след, стало очевидным после открытия двунаправленного траффика клеток с персистенцией материнских у плода, а плодовых — у матери в течение десятилетий после родов. Длительная персистенция небольшого числа клеток (или ДНК) от генетически отличающегося индивида определяется как микрохимеризм [7, 8, 10, 17].

Неоднородность иммунных дефектов при всех аутоиммунных заболеваниях выражается в различной реакции каждого заболевания в контексте беременности. Так, аутоиммунные заболевания рассматриваются как неадекватная иммунная реакция на аутоантигены из-за

дефектов в Т- или В-регулировании. Т-клетки и В-клетки распознают собственные и инородные пептиды, представленные на клеточной поверхности, с помощью главного комплекса гистосовместимости молекулы, называемого «антигены лейкоцитов человека» (HLA). Аутоиммунная реакция может произойти в генетически предрасположенном организме, когда собственный антиген становится случайно мишенью Т- или В-клетки, а экологические или другие факторы вызывают нарушения ауто-толерантности [5, 13, 15].

Так, популяционное исследование, проведенное в Канаде у 1334 женщин с СКВ с помощью административных баз данных провинции Квебек, позволило заключить, что у женщин с СКВ было меньше живорожденных детей, чем в популяции в целом. За 9-летний период произошло 559 родов живым ребенком у больных СКВ по сравнению с 708, что можно было бы ожидать в общей популяции (стандартизованное отношение частоты 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,86) [1, 4, 9, 14].

В США у пациенток с СКВ ежегодно насчитывается 4500 беременностей, при этом частота кесаревых сечений достигает 30%, преждевременных родов — 33%, преэклампсии — 20%. У период 1960–1965 гг. средняя частота репродуктивных потерь составила 43%, а в период 2000–2003 гг. — 17%. Частота эмбриональных потерь может быть связана с коморбидностью, активностью СКВ до наступления беременности. Средняя скорость потери плода составила 43%, по сравнению с 2000 г. — в 17% к 2003 г. [1].

Таблица 1

**Эффекты прогестерона
на клетки человеческого организма**

Вид клетки		Обнаруженные эффекты	iPP	mPP
Гранулоциты	Тучные клетки	↑ инфильтрации матки	+	
NK клетки		↑ апоптоза (iPP)	+	
		↓ IFN-γ (iPP)		
		↓ цитотоксичности (непрямое воздействие: через HLA-G, P1BF)		
Макрофаги		↓ оксида азота	+	
		↓ TNF-α		
		↓ FcγRэкспрессии (MPA)		
		↓ высвобождения микрочастиц		
Т-клетки	CD4+	↑ IL-4		+
		↑ T-регулируемая дифференциация		
		↓ IFN-γ		
		↓ пролиферации		
		↓ T-зависимый ответ антител (iPP)		
		↓ Th17 дифференциации		
	CD8+	↓ IL-6 рецептора		
		↓ IFN-γ (MPA)		
		↓ цитотоксичности (MPA)		

Тем не менее, все больше доказательств существует в пользу того, что риск репродуктивных потерь выше у женщин с гипертензивными нарушениями до беременности, активной СКВ, люпус-нефритом, гипокимплементемией, повышенными уровнями анти-ДНК-антител, антифосфолипидных антител (АФЛА), тромбоцитопенией [10].

Авторы популяционного исследования в Новом Южном Уэльсе (Австралия), в котором проанализированы перинатальные исходы 675 женщин с СКВ и результаты 1058 родов, показали, что женщины, у которых при первой беременности была смерть плода в перинатальном периоде, родили живых детей при последующих беременностях. Однако на сегодня существуют противоречивые данные о том, что паритет может повысить риск СКВ [4, 13, 14].

Опыт отделения акушерских проблем экстрагениальной патологии синергичен данным зарубежных публикаций последних лет и свидетельствует о том, что пациентки с СКВ в большинстве ограничиваются одним ребенком, а риск акушерских осложнений у таких пациенток остается высоким.

Антифосфолипидный синдром (АФС) является аутоиммунным заболеванием с наличием АФЛА, образующихся против собственных тканей человека, и единственной доказанной формой тромбофилии, связанной с неблагоприятными исходами беременности. При АФС от 5% до 15% женщин с повторными выкидышами имеют клинически значимые антифосфолипидные титры антител по сравнению с 2% до 5% в общей группе акушерских пациенток. У женщин с повторными потерями беременности повышенный уровень АФЛА обнаруживается в диапазоне 8–42% [3, 4, 5, 6, 9, 12].

Половой диморфизм иммунной системы человека очевиден в женском преобладании некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе и СКВ. Эпидемиологические и экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что половые стероиды являются важными модуляторами генетического риска, при этом роль прогестерона как иммуномодулятора при аутоиммунных заболеваниях изучена недостаточно. При низких уровнях прогестерона может быть усилен эффект интерферона-альфа (IFN-α) в патогенезе СКВ, а экзогенные прогестины могут иметь противоположный эффект. При уровнях прогестерона, необходимых для поддержания беременности, прогестерон может подавлять активность заболевания при ревматоидном артрите и рассеянном склерозе путем ингибирования Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Th17, а также индукции противовоспалительных молекул. Необходимо отметить, что иммуномодулирующее действие прогестерона значительно отличается от эффектов эстрогенов и андрогенов, при этом молекулярно-генетические исследования механизмов влияния прогестерона на риски аутоиммунных заболеваний, возникновение или смягчение иммуопосредованной травмы требует дополнительных исследований [3, 5, 7, 8].

Доказано, что прогестерон необходим для созревания ооцитов, дифференциации эндометрия, имплантации эмбриона, роста плаценты, расслабленности миометрия во время развития плода и дифференцировки тканей молочной железы, а также вносит свой вклад в некоторые изменения в материнскую физиологию и метаболизм во время нормальной беременности. В последнее время обнаружено, что прогестерон воздействует на центральную нервную систему и регулирует репродуктивное поведение, а также репаративный ответ при травме центральной нервной системы [15, 16].

Данные о воздействии прогестерона на клетки человека представлены в таблице 1. (вПП — внутриклеточны-

е рецепторы к прогестерону, mPP — мембранные рецепторы к прогестерону).

Итак, учитывая спектр воздействия прогестерона на иммунокомпетентные клетки, становится понятным целесообразность коррекции недостаточности лютеиновой фазы, так как необходимо избежать снижения уровня прогестерона и способствовать активации рецепторов к прогестерону в самом начале беременности, особенно у женщин с аутоиммунными заболеваниями. Успешное завершение беременности связано у них с выраженными и обратимыми изменениями иммунной системы, при этом необходимо принять во внимание, что плод не является иммунологически инертным, а мать не находится в постоянной иммуносупрессии. То есть имеет место состояние иммуномодуляции: интенсивное на границе раздела материнского и плодового организмов, а также более тонкое системообразующее у матери. Многие из этих изменений индуцируются прогестероном, уровень которого значительно (в 5–10 раз) повышается при беременности и впоследствии нормализуется в послеродовом периоде [5, 8, 11, 12, 14].

В слизистой оболочке матки, где происходит вторжение трофобласта, наблюдается заметное подавление цитотоксичности, инфильтрация специализированных маточных NK клеток, блокада трансфера антигенов плода к материнским лимфатическим узлам, а также накопление плодово-специфичных регуляторных Т-клеток [5, 6, 9, 11, 12, 14]. Некоторые из этих эффектов связаны с индукцией прогестероном на материнском интерфейсе плода растворимых иммуномодулирующих молекул (прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и гликоделина А).

Следует особо подчеркнуть, что кровотоки матери и плода не соприкасаются, но сохраняются отдельно от высоко специализированного интерфейса, который позволяет проводить только селективный обмен циркулирующими молекулами, а в некоторых случаях — клетками [6, 7, 8, 9, 14].

Рассмотрим особенности иммунных реакций и возможные опосредованные ими осложнения беременности у женщин с СКВ (табл. 2).

Поэтому у женщин с аутоиммунными заболеваниями, особенно с СКВ, представляется вполне обоснованным

Таблица 2

Особенности иммунных реакций и осложнения беременности у женщин с системной красной волчанкой

Иммунный и гормональный ответ	Физиологическая беременность	СКВ при беременности	Опосредованное осложнение беременности
Th17: IL-17	Высокая концентрация	Сверх высокая	Преэклампсия и потеря плода
Прогестерон	Высокий уровень во втором и третьем триместре	Низкий уровень во втором и третьем триместрах	Изменение функции плаценты и потеря плода
IL-6	Низкий уровень в первом триместре, высокий – в третьем триместре	Низкий уровень во всех триместрах	Изменение иммунной регуляции с Т-клеток на В-клетки
IL-10	Низкий уровень в первом триместре, высокий – в третьем триместре	Высокий уровень в прекоцепционном периоде	Продолжение стимуляции В-клеток
Т-регулируемые клетки	Высокий уровень	Низкое число и измененная функция	Активность СКВ
Хемокины CXCL8/IL-8 CXCL9/MIG CXCL10/IP-10	Низкий уровень	Высокая концентрация в сыворотке крови	Увеличение частоты акушерских осложнений и вспышек СКВ
Фиколин-3	Низкий	Повышен	Гемолиз
IFN-α	Низкий	Повышен	Повышен риск преэклампсии
C4d	Низкий	Повышен	Низкая масса плаценты и малый вес плода
Пролактин	Низкий	Повышен	Активность СКВ

многопрофильный подход к прегравидарной подготовке, акушерскому, кардиальному и, при необходимости, неврологическому, нефрологическому мониторингу.

В прегравидарном периоде необходимо проводить обследование женщины с СКВ на недостаточность I/II или II фазы цикла, а в схему прегравидарной подготовки целесообразно включать микронизированный прогестерон в вагинальной форме (МПВФ), а при подтвержденном снижении концентрации прогестерона в крови беременной с СКВ, – продолжать комплексный подход, направленный на пролонгирование беременности, с включением МПВФ.

Цель работы – изучить особенности течения беременности и родов у женщин с СКВ с учетом проведения прегравидарной подготовки.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 24 беременные с СКВ, получившие прегравидарную подготовку (I группа),

28 беременных с СКВ, беременность у которых наступила спонтанно (II группа), контрольную группу составили 28 беременных без аутоиммунных заболеваний.

Группы сопоставимы по возрасту, уровню образования, особенностям питания и проживания в сходных климатических условиях.

Исследование одобрено комитетом по биоэтике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Все пациентки дали согласие на участие в исследовании. Диагноз СКВ устанавливался при нахождении 4 из 11 критериев классификации Американской коллегии ревматологов [14]. В исследование не вошли беременные с активным заболеванием или с ремиссией СКВ менее 6 месяцев. АФС выставлялся по критериям Саппоро. Активность СКВ определялась в соответствии с Индексом активности заболевания СКВ (SLE Disease Activity Index (SLEDAI)).

В прегравидарную подготовку включены микронизированный прогестерон (Утрожестан® в суточной дозе

Таблица 3

Частота осложнений беременности или метаболизма у женщин с системной красной волчанкой, абс./%

Осложнение беременности или метаболизма, неблагоприятный исход беременности	I группа (n=24)	II группа (n=28)	Контрольная группа (n=28)	P, группы I и II
Роды в сроке до 37 нед. беременности	5/20,8	12/42,8	1/3,6	<0,001
Задержка внутриутробного роста плода	4/16,7	9/32,1	–	<0,001
Гипертензия после 20 нед. беременности	3/12,5	11/39,2	2/7,1	<0,001
Гипертензия до 20 нед. беременности	2/8,3	8/28,6	–	<0,001
Гипотиреоз	–	4/14,3	–	
Новорожденный с оценкой ≤7 баллов по Апгар, 1 мин.	7/29,2	14/50,0	2/7,1	<0,05
Абдоминальное родоразрешение	5/20,8	11/39,3	3/10,7	<0,05
Вспышки СКВ во время гестации	1/4,2	6/21,4	–	<0,001

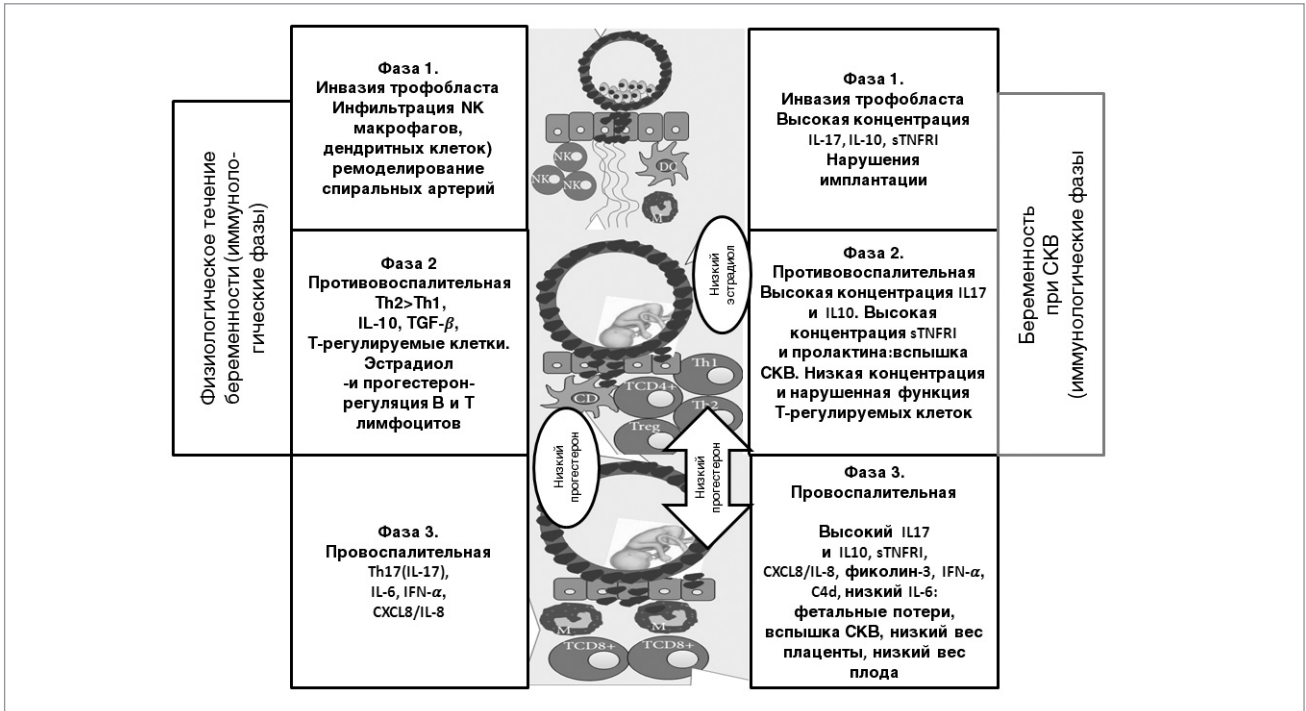


Рис. Изменения иммунологических реакций при беременности на фоне системной красной волчанки

200 мг с 16 по 25-й дни цикла, при выявлении недостаточности II фазы цикла), Тивортин в терапевтической дозировке, препарат, содержащий йод и фолиевую кислоту в суточных дозировках, рекомендуемых ВОЗ для прекоцепционного периода (соответственно, 200 мкг и 400 мкг).

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех трех группах не наблюдалось спонтанного прерывания беременности до 12 недель.

В таблице 3 представлены данные о частоте осложненной беременности в обследуемых группах.

Как видно из представленных данных, в I группе беременных отмечаются достоверно лучшие результаты при сопоставлении частоты осложнений беременности, исходов беременности, нарушений метаболизма. Этому есть несколько объяснений. Взвешенный подход женщин с тяжелой аутоиммунной патологией к планированию беременности, полученное прекоцепционное консультирование с рекомендациями наступления беременности в период 6 месяцев без обострений, подсчет индивидуальных рисков, модификация медикаментозной терапии — все это способствовало гармонизации их психологического состояния, улучшению качества жизни, а также благоприятно сказывалось на течении первого триместра беременности.

Кроме того, женщины I группы, обратившиеся за прекоцепционным консультированием и получившие прегравидарную подготовку в отделении, специализирующемся на ведении беременных с редкими, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, находились под тщательным контролем и получали обследование в соответствии с международными рекомендациями ведения СКВ при беременности, что позволило предвосхитить клинические проявления угрозы прерывания беременности и преждевременных родов своевременным назначением микронизированного прогестерона в первой половине гестации на основании лабораторных критериев, ультразвуковых признаков угрозы прерывания беременности и преждевременных родов.

Кроме того, проведение профилактики эндотелиальной дисфункции препаратом Тивортин®, а также продолжение терапии сопровождения L-аргинином в ранние сроки гестации, особенно в группах беременных с высокими титрами анти-Ro-антител, АФЛА, наряду с продолженным приемом микронизированного прогестерона (Утрожестан), как патогенетически обоснованного препарата, обладающего иммуномодулирующим действием у женщин с нарушением иммунной толерантности и наличием аутоиммунного заболевания, способствовало снижению частоты возникновения гипертензивных осложнений беременности (гестационной гипертензии, преэклампсии) и рождению детей с задержкой внутриутробного развития или низкой массой тела для срока гестации.

Все это способствовало снижению частоты вынужденного досрочного родоразрешения, а поэтому — и абдоминального родоразрешения, рождения недоношенных детей, что значительно улучшало перинатальные исходы у женщин с высоким риском тяжелых акушерских, соматических и перинатальных осложнений.

Напротив, у женщин II группы, вступивших в беременность спонтанно, не было возможности модифицировать медикаментозную терапию, в том числе они получали кортикостероиды в связи с активацией аутоиммунного заболевания, у части женщин была необходимость усиления терапии СКВ кортикостероидами в пульс-режиме, применением второй линии терапии в послеродовом периоде. Все это объясняет высокую частоту акушерских, перинатальных, соматических и метаболических нарушений в этой когорте беременных.

Выводы

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза нарушений гомеостаза при аутоиммунных заболеваниях, полученных за последние двадцать лет, ведение беременности у женщин с СКВ представляет сложную задачу в связи с высоким риском развития

у них тяжелых акушерских, перинатальных, соматических и метаболических нарушений, а также с определенным риском изменения характера течения заболевания в раннем послеродовом периоде и последующие годы.

В связи с этим женщинам с СКВ фертильного возраста настоятельно рекомендуется прекоцепционное консультирование и индивидуальный подход к оценке рисков развития акушерских и соматических осложнений. Такое консультирование может быть обеспечено в клинике, которая **имеет опыт ведения редких, тяжелых экстрагенитальных заболеваний, в составе мультидисциплинарной команды: акушера-гинеколога, специализирующегося на ведении беременности высокого риска, терапевта, специализирующегося на ведении экстрагенитальной патологии на фоне беременности, при необходимости с включением в команду невропатолога, нефролога, ревматолога.** Неудачный исход беременности может не только снизить шансы реализации последующей беременности или отсрочить повторную беременность, но и ухудшить соматическое состояние и активность СКВ, что, в свою очередь, может сделать невозможными репродуктивные планы.

В прегравидарной подготовке следует использовать оригинальный препарат микронизированного прогестерона (Утрожестан®), имеющий доказательную базу, подтвержденную многолетним опытом применения в клинической практике. Как известно, безопасность применения сохраняющей терапии в первом триместре беременности является чрезвычайно важным фактором на этапе принятия решения о назначении того или иного лекарственного средства, особенно в клиниках вспомо-

гательных репродуктивных технологий и отделениях, где оказывают помощь беременным высокого перинатального риска, так как именно в период до 10–12 нед. происходит формирование органов и систем будущего ребенка.

Данные о безопасности применения Утрожестана® в первом триместре беременности, полученные в результате проведенного многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PROMISE, опубликованные в 2015 г. [2], убедительно доказали, что применение препарата интравагинально в дозе 800 мг/сут. (на высоте терапевтического окна) не увеличивает риска плодовых мальформаций по сравнению с плацебо.

Этиопатогенетическим обоснованием применения биоидентичного прогестерона является его иммуномодулирующая активность, а также участие в сложных механизмах аутоиммунных реакций и нарушений иммунной толерантности. В комплекс прегравидарной подготовки целесообразно включать препарат для профилактики эндотелиальной дисфункции, особенно у женщин с СКВ и вторичным АФС, повышенным уровнем анти-Ro-антител и АФЛА.

Необходимо подчеркнуть, что в группе женщин с таким тяжелым аутоиммунным заболеванием, как СКВ, только тщательное планирование беременности с профильными специалистами, имеющими опыт в ведении таких пациенток, обоснованная прегравидарная подготовка, своевременное выявление факторов риска и профилактика акушерских, соматических и перинатальных осложнений позволят достичь успеха и минимизировать материнские и перинатальные осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. A national study of the complications of lupus in pregnancy / M.E. Clowse, M. Jamison, E. Myers, A.H. James // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 199 (2). — P. 127.
2. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages / A. Coomarasamy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 373. — P. 2141–2148. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927.
3. Antiphospholipid syndrome: practice bulletin No. 118; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 117. — P. 192–199.
4. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review / I. Koniari, S.N. Siminelakis, N.G. Baikoussis [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — Vol. 5. — P. 101.
5. Baker M.E. Origin and diversification of steroids: co-evolution of enzymes and nuclear receptors / M.E. Baker // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 334. — P. 14–20.
6. Comparison between steroid binding to membrane progesterone receptor alpha(mPRalpha) and to nuclear progesterone receptor: Correlation with physicochemical properties assessed by comparative molecular field analysis and identification of mPRalpha-specific agonists / J. Kelder, R. Azevedo, Y. Pang [et al.] // *Steroids.* — 2010. — Vol. 75. — P. 314–322.
7. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 98. — P. 1103–1111.
8. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy / M.A. Saavedra, C. Cruz-Reyes, O. Vera-Lastra [et al.] // *Clinical. rheumatology.* — 2012. — Vol. 31 (5). — P. 813–819.
9. Lateef A. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus / A. Lateef, M. Petri // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 8 (12). — P. 710–718.
10. McNamee K. Recurrent miscarriage and thrombophilia: An update / K. McNamee, F. Dawood, R. Farquharson // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 24. — P. 229–234.
11. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. / Y.M. Lo [et al.] // *Clin Chem.* — 2000. — Vol. 46 (9). — P. 1301–1309.
12. Sex hormones and autoimmunity / D.A. Gonzalez, B.B. Diaz, M.R. Perez [et al.] // *Immunol. Lett.* — 2010. — Vol. 133. — P. 6–13.
13. Sex steroids in autoimmune diseases / A. Martocchia, M. Stefanelli, S. Cola, P. Falaschi // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 11. — P. 1668–1683.
14. The effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / M.E. Clowse, E. Chakravarty, K.H. Costenbader [et al.]. — *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012.
15. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: A systematic review and indirect comparison metaanalysis / A. Conde—Agudelo, R. Romero, K. Nicolaidis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 208. — P. 42.
16. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix / Z. Alfirevic, J. Owen, E. Carreras Moratona [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 41. — P. 146–151.
17. Weckerle C.E. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies / C.E. Weckerle, T.B. Niewold // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 40. — P. 42–49.

Утрожестан®

натуральный прогестерон,
№1 в мире*

- ☾ Препарат выбора** для успешной имплантации и сохранения беременности на всём её протяжении¹⁻⁸
- ☾ 30 лет применения в клинической практике
- ☾ Подтвержденная безопасность применения на ранних и поздних сроках беременности в отношении неонатальных исходов (уровень доказательности I)⁹⁻¹⁰



УТРОЖЕСТАН®. Форма выпуска та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза перетяжених пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.

УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон
Один прогестерон
на всю вагітність

*Global IMS data, Q1 2016. **Для жінок групи ризику.

1. Utrogestan® CCDS Monograph. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан® PC UA/2651/01/01 и UA/2651/01/02 от 23.09.2013. 3. Fatemi 2007. 4. Palagianio A. et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210. 5. Haas DM and Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev. 2008, issue 2. Art. №CD 003511. 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011. 7. Профилактика невынашивания и ПР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVI Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека, Берлин, 18-25 марта 2015 года. 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82. 9. Coomarasamy A et al. N Eng J Med 2015; 373:2142-2148. 10. Norman et al. Lancet 2016. Published Online February 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).

Профілактика репродуктивних втрат у жінок із системним червоним вовчаком*Ю.В. Давидова, О.В. Шевчук, О.Ю. Лиманська, А.А. Огородник*

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

Мета — вивчити особливості перебігу вагітності і пологів у жінок із системним червоним вовчаком з урахуванням проведення прегравідарної підготовки.**Пацієнти та методи.** У дослідження увійшли 24 вагітні із системним червоним вовчаком, які отримали прегравідарну підготовку (I група), 28 вагітних із цією патологією, вагітність у яких наступила спонтанно (II група), контрольну групу становили 28 вагітних без аутоімунних захворювань. Групи порівнювані за віком, рівнем освіти, особливостями харчування і проживання в подібних кліматичних умовах. У прегравідарну підготовку включені мікронізований утрожестан (у добовій дозі 200 мг з 16 по 25-й день циклу, при виявленні недостатності II фази циклу), Тівортін у профілактичній дозі, препарат, що містить йод і фолієву кислоту в добових дозах, рекомендованих ВООЗ для прекоцепційного періоду (відповідно 200 мкг і 400 мкг).**Результати.** У всіх трьох групах не було відмічено спонтанного переривання вагітності до 12 тижнів. У I групі вагітних спостерігалися достовірно кращі результати при зіставленні частоти ускладнень вагітності, наслідків вагітності, порушень метаболізму. Проведення профілактики ендотеліальної дисфункції препаратом Тівортін, а також продовження терапії супроводу L-аргініном у ранні терміни гестації, особливо в групах вагітних із високими титрами анти-Ro-антитіл, антифосфоліпідних антитіл, поряд із продовженням прийомом мікронізованого прогестерону (Утрожестан), сприяло зниженню частоти виникнення гіпертензивних ускладнень вагітності (гестаційної гіпертензії, преєклампсії) та народження дітей із затримками внутрішньоутробного розвитку або низькою масою тіла для терміну гестації. Навпаки, у жінок II групи, в яких вагітність наступила спонтанно, не було можливості модифікувати медикаментозну терапію, у тому числі вагітні отримували кортикостероїди у зв'язку з активацією аутоімунного захворювання, у частини жінок із системним червоним вовчаком була необхідність посилення терапії кортикостероїдами у пульс-режимі, застосуванням другої лінії терапії в післяпологовому періоді.**Висновки.** Ведення вагітності у жінок, хворих на системний червоний вовчак, є складним завданням. Жінкам фертильного віку з цією патологією рекомендується проведення прекоцепційного консультування та індивідуальний підхід до оцінки ризиків розвитку акушерських і соматичних ускладнень. Така підготовка може бути забезпечена в клініці, яка має досвід ведення рідкісних, тяжких екстрагенітальних захворювань, у складі мультидисциплінарної команди. У прегравідарній підготовці слід використовувати препарат мікронізованого прогестерону для вагінального введення (Утрожестан). Ретельне планування вагітності з профільними фахівцями, які мають досвід у веденні таких пацієнток, обґрунтована прегравідарна підготовка, своєчасне виявлення факторів ризику і профілактика акушерських, соматичних та перинатальних ускладнень дають змогу досягти успіху і мінімізувати материнські й перинатальні ускладнення.**Ключові слова:** системний червоний вовчак, вагітність, мультидисциплінарний підхід, Тівортін, мікронізований прогестерон, Утрожестан.**Prevention of reproductive losses in women with systemic lupus erythematosus***I. Davydova, E. Shevchuk, A. Limanskaya, A. Ogorodnyk*

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

Purpose — to explore the peculiarities of pregnancy and childbirth in women with systemic lupus erythematosus in view of pregravid preparation.**Patients and methods.** The study included three groups. I group — 24 pregnant women with systemic lupus erythematosus who received pregravid preparation, group II of 28 pregnant women with systemic lupus erythematosus, have spontaneously pregnancy, III — control group 28 pregnant women without autoimmune diseases. Groups comparable in age, education, eating habits and living in similar climatic conditions. In pregravid preparations include micronized progesterone (utrozhestan in a daily dose of 200 mg of 16 to 25 days of the cycle) when detecting failure II cycle phase — Tivortin in therapeutic dosage, drug containing iodine and folic acid at daily dosages recommended by WHO for preconception period (respectively, 200 mg and 400 mg).**Results.** In all three groups there were no spontaneous termination of pregnancy up to 12 weeks. In the first group shows significantly better results when comparing the frequency of pregnancy complications, pregnancy outcomes, metabolic disorders. Conduct prevention of endothelial dysfunction drug Tivortin and continued therapy support L-arginine in the early stages of gestation, in groups of pregnant women with high titers of anti-Ro antibodies, antiphospholipid antibodies, along with prolonged intake of micronized progesterone (utrozhestan), helped to reduce the incidence of hypertensive complications of pregnancy (gestational hypertension, pre-eclampsia) and the birth of children with IUGR or low birth weight for gestational age. Group II women were not able to modify the drug therapy. Pregnant women in this group were receiving corticosteroids due to activation of an autoimmune disease. In some women was the need to enhance the treatment of SLE with corticosteroids in pulse mode using a 2-line therapy in the postpartum period.**Conclusions.** Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus is a complex task. Women of childbearing age with systemic lupus erythematosus is strongly recommended that preconception counseling and individual approach to the assessment of the risks of obstetric and somatic complications. Multidisciplinary team should be experience of rare, severe extragenital diseases.

Pregravid preparation should be used for the preparation of micronized progesterone vaginal administration (utrozhestan). Careful planning pregnancy with specialized experts with experience in the management of these patients, a reasonable pregravid preparation, timely detection of risk factors and prevention of obstetric, somatic and perinatal complications, can achieve success and minimize the maternal and perinatal complications.

Key words: systemic lupus erythematosus, a pregnancy, a multidisciplinary approach, Tivortin, micronized progesterone, Utrozhestan.**Сведения об авторах:****Давидова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Шевчук Е.В.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Огородник Артем Александрович** — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 26.11.2016 г.

УДК 618.36:612.43/.45

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

Сучасний погляд на ендокринну функцію плаценти (огляд літератури)

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):33-36; doi 10.15574/PP.2016.68.33

У роботі узагальнено сучасні відомості про одну з найважливіших функцій плаценти — ендокринну. Висвітлено функції основних білкових гормонів, які продукує плацента. Вивчення ролі факторів росту і цитокінів відкриває нову еру в дослідженні ендокринних та імунних взаємовідносин при вагітності.

Ключові слова: гормони плаценти, фактори росту, вагітність.

Плацента, яка виступає основною ланкою взаємозв'язку між організмами матері і плода, являє собою одну з найбільш складних тканин людини [2, 4]. Цей наймолодший в еволюційному ряду орган вирізняється серед інших насамперед тим, що за незначний період зазнає швидкого розвитку, досягає повної зрілості і, на думку ряду дослідників, частково «старіє». Такий темп розвитку, зростаючі потреби плода висувають особливі вимоги до метаболічних процесів, які лежать в основі функціональної діяльності плаценти: вони повинні володіти високою пластичністю, а регулюючи їх механізми — мати широкі можливості диференціального контролю [1, 15].

Плацента відіграє важливу роль у функціонуванні біологічної системи «мати — плацента — плід». Її участь в інтеграції обмінних процесів між організмами матері та плода обумовлює неослабний інтерес до вивчення біохімії та гістохімії цього органу. Дисфункція плаценти часто призводить до переривання вагітності і супроводжується дистресом та/або гіпотрофією плода. Вона є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Частота цієї патології при звичному невиношуванні коливається у межах від 50% до 77%, при прееклампсії вона становить 30–35%, при екстрагенітальній патології — 24–45% [3, 11].

Таблиця

Гормони вагітності [7]

Гормони, які продукує плацента	Гормони, які продукує організм матері
Гіпоталамоподібні гормони — гонадотропний рилізінг-гормон — кортикотропний рилізінг-гормон — тиреотропний рилізінг-гормон — соматостатин	Децидуальні протеїни — пролактин — релаксин — протеїн, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 (ІЗ-ІФР-1) — інтерлейкін-1 (ІЛ-1) — колонієстимулюючий фактор-1 (КСФ-1) — прогестерон-асоційований ендометріальний протеїн
Гіпофізарноподібні гормони — хоріонічний гонадотропін — плацентарний лактоген — хоріонічний кортикотропін — аденокортикотропний гормон	
Фактори росту — інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) — епідермальний фактор росту (ЕФР) — фактор росту тромбоцитів (ФРТ) — фактор росту фібробластів (ФРФ) — трансформуючий фактор росту-β (ТФР-β) — інгібін — активін	
Цитокіни — інтерлейкін-1 (ІЛ-1) — інтерлейкін-6 (ІЛ-6) — колонієстимулюючий фактор-1 (КСФ-1)	
Білки, специфічні для вагітності — β ₁ - глікопротеїн (SP1) — еозинофільний основний протеїн — рМВР — розчинні білки РР ₁₋₂₀ — мембранозв'язуючі білки та ферменти	

На сьогоднішній день доцільним є вивчення ендокринної функції плаценти. У процесі вагітності плацента продукує основні білкові гормони, кожен з яких відповідає певному гіпофізарному або гіпоталамічному гормону і має схожі біологічні та імунологічні властивості (табл.).

Гіпофізарні тропні гормони: хоріонічний гонадотропін (ХГ), хоріонічний соматомаммотропін (ХС), хоріонічний тиреотропін (ХТ), плацентарний кортикотропін (ПКТ). Плацента продукує схожі з адренокортикотропним гормоном (АКТГ) пептиди і рилізінг-гормони, аналогічні гіпоталамічним: гонадотропний рилізінг-гормон (ГнРГ), кортикотропний рилізінг-гормон (КРГ), тиреотропний рилізінг-гормон (ТРГ) і соматостатин. Найімовірніше, що контроль над цією важливою функцією плаценти здійснюється ХГ і багаточисельними факторами росту [4, 12].

Хоріонічний гонадотропін — «гормон вагітності», є глікопротеїном, схожий за своєю дією з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ). Як і всі глікопротеїни, складається з двох ланцюгів: α і β. α-субодинація практично ідентична у всіх глікопротеїнів, а β-субодинація — унікальна для кожного гормону. ХГ продукується синцитіотрофобластом. Ген, який відповідає за синтез α-субодинації ХГ, розміщений на 6-й хромосомі. А вже у β-субодинації ХГ є 6 генів на 19-й хромосомі, водночас, як у β-субодинації ЛГ- усюго 1 ген на 19-й хромосомі. Ймовірно, саме цим пояснюється унікальність β-субодинації ХГ, оскільки тривалість її життя становить приблизно 24 години, а термін життя β-ЛГ — не більше 2 годин [5, 11].

Хоріонічний гонадотропін — це результат взаємодії статевих стероїдів, цитокінів, рилізінг-гормону, факторів росту, інгібіну та активіну. ХГ з'являється на 8-й день після овуляції, через день після імплантації. Функції ХГ надзвичайно багаточисельні: він підтримує розвиток і функцію жовтого тіла вагітності до 7 тижнів, бере участь у продукції стероїдів плодом: дегідроепіандростеронсульфату (ДГЕАС) фетальною зоною наднирників та тестостерону яєчками плода чоловічої статі, таким чином здійснюючи вплив на формування статі. Виявлена експресія гену ХГ у тканинах плода: нирках, наднирниках, що вказує на участь ХГ у розвитку цих органів. Вважають, що він має імуносупресивну дію і є одним з основних компонентів «блокуючих властивостей сироватки», попереджаючи відторгнення, чужорідного для імунної системи матері, плода. Рецептори до ХГ знайдені в міометрії та його судинах; імовірно, що ХГ відіграє не останню роль у регуляції функції матки та вазодилатації. Крім того, рецептори до ХГ експресуються і в щитоподібній залозі, що пояснює стимулюючу активність цього органу під впливом ХГ [6, 10].

Максимальний рівень ХГ спостерігається у 8–10 тижнів вагітності (100 000IU/l), залишаючись таким

до 34 тижнів. У 34 тижні багато хто відмічає другий пік ХГ, значення якого поки що незрозуміло [7, 12].

Плацентарний лактоген — інколи його називають хоріонічним соматомамнотропіном — біологічно та імунологічно подібний до гормону росту, синтезується синцитіотрофобластом. Синтез гормону починається з моменту імплантації; його рівень збільшується паралельно з масою плаценти, досягаючи максимуму в 32 тижні вагітності. Добова продукція цього гормону наприкінці вагітності становить понад 1 г [8, 12].

Багато вчених вважають ПЛ основним метаболічним гормоном, що забезпечує плід поживним субстратом, потреба в якому збільшується з прогресуванням вагітності. ПЛ — антагоніст інсуліну. Важливим джерелом енергії для плода є кетонів тіла. Посилений кетогенез — наслідок зниження ефективності інсуліну під впливом ПЛ. У зв'язку з тим, що знижується утилізація глюкози матір'ю, забезпечується постійне постачання нею плода. Крім того, підвищений рівень інсуліну в поєднанні з ПЛ забезпечує посилений синтез білка, що стимулює продукцію ІФР-1. У крові плода ПЛ мало (1–2% від кількості його у матері), але припускають, що саме він чинить вагомий вплив на плодовий метаболізм [9, 12].

Хоріонічний гормон росту, або гормон росту, як і ПЛ, продукується синцитіотрофобластом, визначається в крові матері у II триместрі, його вміст збільшується до 36 тижнів. Припускають, що подібно ПЛ він бере участь у регуляції рівня ІФР-1. Його біологічний вплив схожий з ПЛ [10, 13].

У плаценті продукується значна кількість пептидних гормонів, дуже схожих із гормонами гіпофізу і гіпоталамусу: хоріонічний тиротропін, хоріонічний адренокортикотропін, хоріонічний гонадотропін-рилізінг гормон. Роль цих плацентарних факторів ще не зовсім зрозуміла, вони можуть діяти паракринним шляхом так само, як і їх гіпоталамічні й гіпофізарні аналоги [11, 14].

Останніми роками в літературі багато уваги приділяють **плацентарному кортикотропін-рилізінг гормону** (ПЛ-КРГ). Під час вагітності рівень ПЛ-КРГ у плазмі збільшується, досягаючи максимуму на момент пологів. У плазмі він зв'язаний з протеїном, і рівень цієї зв'язаної форми ПЛ-КРГ залишається постійним до останніх тижнів вагітності. Напередодні пологів кількість зв'язаного ПЛ-КРГ різко зменшується, проте значно збільшується рівень вільного ПЛ-КРГ. Його фізіологічна роль не зовсім зрозуміла, але у плода він стимулює секрецію АКТГ і через нього робить свій вклад у стероїдогенез. Припускають, що вільний ПЛ-КРГ відіграє роль в ініціації пологів. Рецептори до ПЛ-КРГ присутні і в міометрії. Та за механізмом дії ПЛ-КРГ має викликати не скорочення, а релаксацію міометрію, оскільки він збільшує вміст внутрішньоклітинного циклічного аденозин-монофосфату (цАМФ). Однак дослідники вважають, що в міометрії змінюється ізоформа рецепторів ПЛ-КРГ або фенотип зв'язуючого протеїну, який через стимуляцію фосфоліпази може збільшити рівень внутрішньоклітинного кальцію і цим спровокувати саме скоротливу діяльність біометрії [2].

Крім білкових гормонів, плацента продукує значну кількість **факторів росту і цитокінів**. Ці речовини необхідні для: росту і розвитку плода, імунних взаємовідносин його та матері, що забезпечує збереження вагітності [3, 5].

Інтерлейкін (ІЛ)-1 β та колоніестимулюючий фактор-1 виробляється, як у децидуа, так і в плаценті. Ці фактори беруть участь у гемопоезі плода. У плаценті продукують-

ся також: ІЛ-6 і тумор-некротизуючий фактор (ТНФ). ІЛ-6, ТНФ стимулюють продукцію ХГ, ІФР-I та ІФР-II, які беруть участь у розвитку вагітності [12, 15].

Вивчення ролі факторів росту і цитокінів відкриває нову еру в дослідженні ендокринних і імунних взаємовідносин при вагітності. Принципово важливим є протеїн вагітності, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗ-ІФР). ІФР-1 продукується плацентою і регулює перехід поживних субстратів через плаценту до плода, що забезпечує його ріст і розвиток. ПЗ-ІФР-1 продукується в децидуа і, зв'язуючи ІФР-1, інгібує розвиток і ріст плода. Маса плода, темпи його розвитку прямо корелюють з ІФР-1 і зворотно — з ПЗ-ІФР-1 [3, 7].

Епідермальний фактор росту (ЕФР) синтезується в трофобласті і залучається в диференціацію цитотрофобласту і синцитіотрофобласту. Інші фактори росту, виділені в плаценті, включають: фактор росту нервів, фібробластів, трансформуючий фактор росту, тромбобітарний фактор росту. У плаценті продукується **інгібін, активін**. Інгібін визначається в синцитіотрофобласті, і його синтез стимулюється плацентарними простагландинами E₂ і F_{2 α} [3, 12].

Дії плацентарних — інгібіну і активіну — подібні до дії їх яєчникових аналогів. Вони беруть участь у продукції ГнРг, ХГ і стероїдів: активін стимулює, а інгібін гальмує їх продукцію [4, 15].

Плацентарні і децидуальні активін та інгібін з'являються на ранніх термінах вагітності і ймовірно беруть участь в ембріогенезі і місцевих імунних реакціях [5, 7].

Серед **білків вагітності** найбільш відомий SP₁, або β -1-глікопротеїн, або **трофобласт-специфічний β -глікопротеїн**, який був відкритий Ю.С. Татариновим у 1971 р. Вміст цього білка збільшується при вагітності подібно ПЛ і він відображає функціональну активність трофобласту [5, 11].

Еозинофільний основний білок — його біологічна роль поки що не визначена, але за аналогією з властивостями цього білка в еозинофілах припускається наявність детоксикуючого і протимікробного ефекту. Висловлено припущення про вплив цього білка на скоротливу здатність матки [6, 13].

Розчинні плацентарні білки включають групу протеїнів із різною молекулярною масою і біохімічним складом амінокислот. За загальними властивостями — вони знаходяться в плаценті, в плацентарно-плодовому кровотоку, але не секретуються в кров матері. Відкрито 30 таких білків, роль яких полягає переважно в забезпеченні транспорту поживних речовин плода. Їх біологічна роль інтенсивно досліджується [7, 10].

У системі «мати — плацента — плід» величезне значення має забезпечення реологічних властивостей крові. Незважаючи на велику поверхню контакту і сповільнення кровотоку в міжворсинчатому просторі, кров не тромбується. Цьому перешкоджає складний **комплекс коагулянтних та антикоагулянтних агентів**. Основну роль відіграють: 1) тромбоксан, який виділяється тромбоцитами матері та є активатором згортання материнської крові; 2) рецептори до тромбіну, що знаходяться на апікальних мембранах синцитіотрофобласту та здатні перетворювати материнський фібриноген у фібрин. У протипагу факторам згортання діє антикоагулянтна система, яка включає: 1) аннексин V, розташований на поверхні мікроворсинок синцитіотрофобласту, на кордоні материнської крові та епітелію ворсин; 2) простагліцин і деякі 3) простагландини (PGI₂ і PGE₂), які, крім вазодилатації, чинять антиагрегатну дію. Виявлено

ще цілий ряд факторів з антиагрегатними властивостями, однак їх роль належить вивчити у майбутньому [6].

Стероїдогенез при вагітності не може розглядатись, як похідне одного якогось органу, — це ціла система, в якій беруть участь «мати — плацента — плід» [8, 12].

З точки зору біосинтезу стероїдів, плацента і плід, кожен окремо, являють собою небездоганні системи, оскільки в них немає всіх необхідних ферментів. Три ферментативні системи «мати — плацента — плід» функціонують, доповнюючи один одного, як єдина функціональна гормональна система, заснована на взаємодії органів матері й плода: 1) **плацента**; 2) **кора наднирників плода**; 3) **печінка плода**, яка є основним джерелом холестеролу в крові плода (материнський холестерол проникає до плода в незначних кількостях); ембріональна печінка містить дуже активну систему 16 α -гідроксилази; 4) **кора наднирників матері** продукує: дегідроепіандростерон (ДЕА), який є попередником естрогену та естрадіолу; кортизолу, який проходить через плаценту, перетворюється в кортизон; 5) **печінка матері** також є джерелом холестеролу, з якого потім синтезується прогестерон [9, 10].

Прогестерон є проміжною ланкою в біосинтезі естрогенів і андрогенів в яєчниках, наднирниках та плаценті. Основна кількість прогестерону утворюється в плаценті з холестеролу матері. Далі холестерол перетворюється в прегненолон. Синтезований у плаценті прогестерон, потрапляючи в кору наднирників плода і матері, перетворюється в альдостерон, 17 α -гідроксипрогестерон і кортизол. Кора наднирників плода не містить 3 β -гідроксистероїддегідрогеназу і не може синтезувати прогестерон із прегненолону. До 7 тижнів гестації основним джерелом прогестерону є жовте тіло вагітності. У перші тижні вагітності рівень прогестерону знаходиться на рівні ІІ фази менструального циклу [15].

Перехід продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти відбувається в 7–9 тижнів вагітності і характеризується зниженням його вироблення в ці терміни. При недостатності лютеїнової фази циклу згасання функції жовтого тіла відбувається раніше цього терміну, а необхідний рівень продукції прогестерону плацентою досягається лише після 9–10 тижнів вагітності. Усе це обумовлює більш виражений і тривалий спад рівня прогестерону, саме тому переривання вагітності найчастіше відбувається в 7–8 тижнів гестації [11, 14].

Після 10 тижнів рівень прогестерону підвищується. При доношеній вагітності плацента здатна синтезувати до 250 мг прогестерону. Більшість прогестерону, який продукується плацентою, надходить у материнський кровотік. На відміну від естрогенів, продукція прогестерону не залежить від попередників, матково-плацентарної перфузії, стану плода і навіть від того, живий плід чи ні.

Це відбувається тому, що внесок плода в синтез прогестерону є незначним. У децидуї і в оболонках також синтезується і метаболізується прогестерон [7].

При вагітності утворюється значна кількість **естрогенів** і після 5–7 тижнів вагітності, фактично більшість із них продукується плацентою, зокрема, синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї з організму матері й плода надходили попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої Р-450 ароматизуючої системи. Завдяки цій системі в плаценті синтезуються естрогени з андрогенів: ДГЕАС, який надходить від плода, перетворюється в ДЕА під дією сульфатази в плаценті, потім в андростендіон-тестостерон-естрон і 17 β -естрадіол [9, 13].

Дегідроепіандростерон-сульфат десульфорується в плаценті сульфатазою в андростендіон. Продуктом ароматизації андростендіону є естрон, який під дією 17-гідроксистероїддегідрогенази І типу перетворюється в естрадіол. Припускають, що ця ензиматична активність знаходиться не в трофобласті, а в стінках судин плаценти. Це пояснює, чому естрон переважно повертається до плода, а естрадіол — у материнський кровотік [2, 15].

Основним естрогеном при вагітності є не естрон і естрадіол, а **естріол**. Естріол має низьку активність, але продукується в дуже великих кількостях; і відповідно його вплив значно більший за такий в інших естрогенів [1, 14].

Надирники плода, поряд із плацентою, відіграють ключову роль у синтезі естрогенів.

Так, виявлено, що при аненцефалії плода, коли в нього відсутні нормальні надирники, рівень естрогенів у крові матері надзвичайно низький [2, 12].

Естріол у плаценті утворюється з попередників. ДГЕАС із плодних надирників надходить у печінку плода, де відбувається 16 α -гідроксилювання і утворюється 16 α -гідроксидегідроепіандростеронсульфат. Із цього попередника в плаценті шляхом ароматизації утворюється естріол [4, 15].

Якщо під час вагітності рівні естрогенів і естрадіолу збільшуються в сто разів, то рівень естріолу — в тисячу [2, 15].

Висновки

Таким чином, протягом багатьох років питання ендокринології вагітності в нормі та при патології залишаються актуальними, оскільки їх порушення пов'язані нерідко з тяжкими ускладненнями вагітності, неплідністю, звичним невиношуванням. Періоди плацентації та органогенезу є найбільш відповідальними в розвитку вагітності. Плацента має забезпечити розділення потоків материнської й плодової крові, створити імунологічну несприйнятливість, забезпечити синтез гормонів та інші метаболічні потреби плода, від надійності цього етапу залежить увесь перебіг вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю.Г. Патологія плаценти (сучасні аспекти) / Ю.Г. Антипкін, Т.Д. Задорожна, О.І. Парницька. — Київ: ДУ «ІПАГ НАМН України», 2016. — 124 с.
2. Анчева І.А. Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидоропенічного синдрому / І.А. Анчева // Вісник морфології. — 2014. — № 2 (Т. 20). — С. 406–409.
3. Барінова І.В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / И.В. Барінова, Ю.Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 4. — С. 22–26.
4. Милованов А.П. Патология системы мать — плацента — плод: руководство для врачей. — Москва: Медицина, 1999. — 448 с.
5. Морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плацент від жінок з ЕКЗ / Т.Д. Задорожна, Л.Є. Туманова, В.І. Банніков, О.І. Єщенко // Світ медицини та біології. — 2008. — № 2. — С. 94–96.
6. Профилактика гипоксических фетальных осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией / Ю.В. Давыдова, Т.Д. Задорожная, Л.П. Бутенко [и др.] // Перинатология и педиатрия. — 2016. — № 2 (66). — С. 43–47.

7. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. — Москва: Медпресс-информ, 2009. — 351 с.
8. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells / A. Bukovsky, M.R. Caudle, M. Cekanova [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 36.
9. Bates G.W.Jr. Early pregnancy loss in vitro fertilization (IVF) is a positive predictor of subsequent IVF success / G.W. Jr. Bates, E.S. Ginsburg // *Fertil. Steril.* — 2002. — Vol. 2. — P. 337—341.
10. Effect of exercise training on Enos expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta / R. Ramirez-Volez, J. Bustamante, A. Czerniczyniec [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8 (11). — e80225.
11. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M.S. Longtine, D.M. Nelson // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29 (3). — P. 187—196.
12. Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*) / J.P. Carolyn, A.M. Jones, W.R. Carter Allen Sandra, A. Wilsher // *Placenta.* — 2016. — Vol. 48. — P. 1—12.
13. Placental histology in spontaneous and indicated preterm birth: a case control study / T.A.J. Nijman, E.O.G. van Vliet, M.J.N. Benders [et al.] // *Placenta.* — 2016. — October 13. — P. 56—62.
14. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction / A.A. Baschat, E. Cosmi, C.M. Bilardo [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109 (2 Pt 1). — P. 253—261.
15. Stanek J. Clinicoplacental phenotypes vary with gestational age: an analysis by classical and clustering methods / J. Stanek, J. Biesiada, M. Trzeszcz // *Acta Obst. Gynecol. Scand.* — 2014. — Vol. 93 (4). — P. 392—398.

Современный взгляд на эндокринную функцию плаценты (обзор литературы)

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

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

В работе обобщены современные сведения об одной из важнейших функций плаценты — эндокринную. Освещены функции основных белковых гормонов, продуцируемые плацентой. Изучение роли факторов роста и цитокинов открывает новую эру в исследовании эндокринных и иммунных взаимоотношений при беременности.

Ключевые слова: гормоны плаценты, факторы роста, беременность.

The modern view on the endocrine function of the placenta (literature review)

L.E. Tumanov, O.V. Kolomiets

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

The paper summarizes current information about one of the most important functions of the placenta — endocrine. Deals, the main function of the protein hormone produced by the placenta. Study of the role of cytokines and growth factors opens a new era in the study of endocrine and immune relationship during pregnancy.

Key words: placental hormones, growth factors, pregnancy.

Сведения об авторах:

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

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

Статья поступила в редакцию 5.12.2016 г.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації



VI МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної
науки у практику охорони здоров'я України



МІЖНАРОДНИЙ
СТОМАТОЛОГІЧНИЙ
КОНГРЕС



За підтримки:

Президента України



Кабінету Міністрів
України



Міністерства охорони
здоров'я України



Київської міської
державної адміністрації



Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я



Національна академія
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT



MEDICA EXPO

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



DENTAL EXPO

МІЖНАРОДНА
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА



PHARMA EXPO

МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ
ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ
ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25-27
КВІТНЯ
2017

70

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

400

800

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

15000

100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний
інформаційний
партнер:



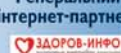
Генеральний
інформаційний партнер
виставки PHARMA EXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

А.Н. Мокрик, Е.В. Шевчук, А.А. Огородник

Особенности железодефицитных состояний у беременных с системной красной волчанкой

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):38-41; doi 10.15574/PP.2016.68.38

В статье описаны особенности железодефицитных состояний у беременных с системной красной волчанкой. Железодефицитная анемия у беременных с системной красной волчанкой является пусковым механизмом развития осложнений течения беременности и возникновения негативных исходов, что определяет необходимость адекватной коррекции железодефицитной анемии препаратами железа с учетом основного аутоиммунного заболевания. В качестве антианемической терапии нами предложен препарат Сорбифер Дурулес.

Ключевые слова: железодефицитные состояния, системная красная волчанка, беременные, Сорбифер Дурулес.

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся генетически детерминированными дефектами иммунорегуляции, что приводит к неконтролируемому гиперпродукции антител к компонентам собственных тканей и способствует развитию аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления [10]. Отличительной особенностью СКВ являются хроническое течение с чередованием ремиссий и обострений, а также возможность вовлечения в патологический процесс новых органов и систем на любой стадии заболевания. При СКВ возможно возникновение рецидивов даже на фоне лечения и отсутствие четких предикторов развития обострения. Зачастую имеет место рефрактерность к проводимой традиционной терапии.

Особое значение уделяется лечению СКВ у беременных женщин с целью достижения контроля над активностью аутоиммунного процесса и минимизации рисков акушерских и перинатальных осложнений.

Среди патогенетических механизмов, увеличивающих риск развития осложнений беременности, родов и послеродового периода при СКВ, важная роль отводится обусловленным СКВ иммунологическим нарушениям, изменениям эстраген-гестагенового метаболизма, коагулопатиям тромбоцитопатиям и анемии. Плацента и плод становятся мишенями атаки иммунной системы матери [3, 5]. Следствием описанных патологических механизмов у беременных с СКВ является повышенная частота угрозы прерывания беременности, самопроизвольных аборт и формирования первичной фетоплацентарной недостаточности, недоношенности и гипотрофии новорожденных, перинатальной смертности, а также аномалий родовой деятельности и послеродовых осложнений.

При обсуждении влияния СКВ на исходы гестации особое внимание уделяется присутствию люпус-нефрита и позитивности по антифосфолипидным антителам, поскольку известно, что именно у этих групп пациентов наблюдается наиболее высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов беременности.

Возникновение и прогрессирование железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных с СКВ нарушает нормальный симбиоз между матерью и плодом и усугубляет течение беременности и состояния плода.

Анемия хронического воспаления, как одна из возможных причин возникновения анемий при СКВ, развивается вследствие влияния на костный мозг и гомеостаз железа избытка провоспалительных цитокинов [2, 7], что приводит к торможению синтеза эритропоэтина и индукции синтеза в печени гепсидина, которому в последнее время отводится роль основного регулятора метаболизма железа [9, 8]. При повышении синтеза гепсидина отмеча-

ется снижение абсорбции железа в тонкой кишке и выброса железа из макрофагов, что ограничивает поступление железа в костный мозг.

Клинически анемия хронического воспаления является нормоцитарной, нормохромной или гипохромной, характеризуется снижением концентрации железа в сыворотке крови, уровня концентрации трансферрина и повышением уровня ферритина [3, 10].

Образование антител класса G к антигенам на поверхности эритроцитов обуславливает аутоиммунный гемолиз эритроцитов, что является причиной еще одного вида анемии у беременных с СКВ [1, 6]. Характерными гематологическими показателями при этой форме анемии являются повышение количества ретикулоцитов и положительная проба Кумбса. Установлено, что клинические признаки аутоиммунной гемолитической анемии у 2/3 больных развиваются в дебюте СКВ [4, 6]. Аутоиммунная гемолитическая анемия сочетается с большей частотой выявления антикардиолипидных антител, которая достигает 74%, что значительно выше, чем в общей популяции больных СКВ.

Хроническая почечная недостаточность и миелотоксичность, как побочное действие приема циклофосфамида и других иммунодепрессантов, также является причиной развития анемии у пациентов с СКВ. В гематологической картине характерно снижение уровня ретикулоцитов, микроцитоз эритроцитов и признаки угнетения красного ростка кроветворения при цитологическом исследовании трепанбиопсии костного мозга.

Наиболее часто у беременных с СКВ развивается ЖДА, связанная с повышенными расходами железа из-за беременности, возможной повышенной потерей крови в желудочно-кишечном тракте, вследствие приема нестероидных противовоспалительных средств и тромбоцитопении [7, 8]. Основными гематологическими показателями ЖДА являются гипохромия и микроцитоз эритроцитов, снижение концентрации железа в сыворотке крови и насыщение трансферрина, а также снижение содержания ферритина и повышение уровня трансферрина в крови, что отличает ее от анемии хронического воспаления.

Железодефицитная анемия является наиболее частым патогенетическим вариантом анемий, возникающих во время беременности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%, а латентный железодефицит до конца беременности определяется почти в 100%. Она оказывает негативное влияние на течение беременности, родов и внутриутробное состояние плода. У беременных с СКВ имеет место существенное усугубление иммунодефицита,

Сорбіфер Дурулес

Препарат заліза №1 в Україні*



- **Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують^{1, 2, 4, 5}**
- **Краще переноситься завдяки технології повільного вивільнення^{2, 3, 5}**

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії АСТРАЗЕНЕКА, Швеція. Р.П. № UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом.

* За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС В03 А у 2010–2015 рр.

¹ С. В. Хаскіна, І. Г. Юрданова. Залізодефіцитні анемії та вагітність // Здоров'я жінки. — № 4. — 2010.

² Ю. В. Марушко. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (Педіатрія. Акушерство. Гінекологія).

³ Ю. В. Давыдова. Профілактика і лічення залізодефіцитної анемії препаратом Сорбіфер Дурулес у вагітних жінок з порушеннями тиреоїдного гомеостазу // Здоров'я жінки. — 2009. — № 6.

⁴ Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015.

⁵ Інструкція для медичного застосування препарату Сорбіфер Дурулес.

Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe II), 60 мг аскорбінової кислоти. **Фармакотерапевтична група:** антианемічні засоби, препарати заліза, різні комбінації. В03А Е10. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші.

Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку.

Можливі алергічні реакції. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, м.Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38



а именно — снижение насыщенности тканей гранулоцитами и макрофагами, угнетение фагоцитоза, снижение ответа лимфоцитов на стимуляцию антигенами, а также образование антител в связи с низкой активностью ферментов, белков, рецепторного аппарата клеток, в состав которых входит железо. Выявлено усиление процессов перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной системы защиты, что приводит к повреждению мембранных структур клеток фетоплацентарного комплекса. Это приобретает особое значение у пациенток с системными заболеваниями соединительной ткани, так как ухудшает прогноз исхода беременности и существенно повышает риск возникновения следующих осложнений: преждевременных родов (4,5–12%), патологической кровопотери в родах (11,4%), послеродовых гнойно-воспалительных осложнений (12,8%), гипогалактии (38%), дистресса плода (35% случаев).

У детей, рожденных от матерей с латентным железodefицитом, или ЖДА, наблюдаются патологическая потеря веса после рождения, затяжное течение физиологической желтухи, нарушение иммунного статуса и процесса становления микробиоценоза кишечника. Кровотворение плода, которое начинается на 19-й день внутриутробной жизни, также влияет на состояние периферической крови беременной. На начальной стадии оно осуществляется в желточном мешке, далее — в печени плода и костном мозге. И на этом этапе плод использует железо материнского организма, которое в виде ферритина поступает сначала в плаценту, а затем к плоду. Около трети его откладывается в печени как резервное депо. В первом триместре беременности потребность в железе не превышает ту, что была до беременности, и составляет 0,6–0,8 мг/сутки; во втором триместре потребность в железе возрастает до 2–4 мг/сутки; в третьем — до 10–12 мг/сутки.

Основным методом лечения анемии при беременности является прием препаратов железа. Сбалансированный рацион питания обеспечивает поступление примерно 10–20 мг железа в сутки, однако всасывается только 10–12%, т.е. 1–2 мг. При анемии всасывание железа в желудочно-кишечном тракте увеличивается до 3–4 мг/сутки, но и включение данного защитного механизма не позволяет покрыть увеличивающиеся потребности в данном микроэлементе, поэтому для профилактики железodefицитных состояний и лечения ЖДА невозможно рассчитывать только на сбалансированное питание, а необходима медикаментозная терапия.

На сегодняшний день у беременных группы риска, наряду с другими препаратами, в качестве антианемической терапии применяется препарат Сорбифер Дурулес: 1 таблетка препарата Сорбифер Дурулес содержит 320 мг сульфата железа, которые соответствуют 100 мг двухвалентного железа, 60 мг аскорбиновой кислоты, что улучшает всасывание железа и обеспечивает его более высокую биодоступность. Технология медленного высвобождения, которая применяется при изготовлении таблеток, обеспечивает постепенное высвобождение ионов железа на протяжении 6 часов. Равномерное постепенное высвобождение железа в малых количествах способствует меньшему раздражению слизистой кишечника и лучшей переносимости препарата. В то же время следует помнить, что препараты железа могут вызывать побочные эффекты, такие как тошноту, изжогу, запоры, что необходимо учитывать у беременных с СКВ на фоне приема кортикостероидов.

Железodefицитная анемия у беременных с СКВ является пусковым механизмом развития ряда осложнений течения беременности и возникновения негативных исходов. Вышесказанное определяет необходимость адекватной коррекции ЖДА препаратами железа с учетом основного аутоиммунного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Geisser P. True iron bioavailability, iron pharmacokinetics and clinically silent side effects / P. Geisser, E. Philipp // Nutrition, Immunity and Health. — 2009. — Vol. 1. — P. 3–11, 21.
2. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia / Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. // British Society of Gastroenterology. — 2011.
3. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial / Cogswell M.E., Parvanta I., Ickes L. [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — № 4. — P. 773–781.
4. Iron supplementation in pregnancy — does the preparation matter? / Melamed N., Ben-Haroush A., Kaplan B., Yogev Y. // Arch Gynecol Obstet. — 2007. — Vol. 276. — P. 601–604.
5. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route / Bayoumeu F., Subiran-Buisset C., Baka N.E. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Bio. — 2005. — № 12. — P. 15–19.
6. Jacobs P. Erythrocytes: better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous Sulphate in the treatment of Anaemia / P. Jacobs, L. Wood, A.R. Bird // Hematology. — 2000. — Vol. 5. — P. 77–83.
7. Nutritional factors associated with anaemia in pregnant women in northern Nigeria / Vanderjagt D.J. [et al.] // J. Health Popul Nutr. — 2007. — № 1. — P. 75–81.
8. Palacios Santiago. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview // The Scientific World Journal. — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 846824.
9. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy British Committee for Standards in Haematology. — 2011, July.
10. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1011–1023.

Особливості залізодефіцитних станів у вагітних з системним червоним вовчаком

О.М. Мокрик, Є.В. Шевчук, А.О. Огородник

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

У статті описано особливості залізодефіцитних станів у вагітних із системним червоним вовчаком є пусковим механізмом розвитку ускладнень перебігу вагітності і виникнення негативних результатів, що визначає необхідність адекватної корекції залізодефіцитної анемії препаратами заліза з урахуванням основного аутоімунного захворювання. В якості антианемічної терапії нами запропоновано препарат Сорбифер Дурулес.

Ключові слова: залізодефіцитні стани, системний червоний вовчак, вагітні, Сорбифер Дурулес.

Features of iron deficiency in pregnant women with systemic lupus erythematosus

A.N. Mokryk, E.V. Shevchuk, A.A. Ogorodnyk

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

In the article the features of iron deficiency in pregnant women with systemic lupus erythematosus are described. Iron deficiency anemia in pregnant women with systemic lupus erythematosus is a releaser mechanism of complications and negative outcomes development during the pregnancy. It is determines the need for adequate correction of iron deficiency anemia with iron-containing preparations taking into account the main autoimmune diseases. Sorbifer Durules was proposed as antianemic therapy.

Key words: iron deficiency, systemic lupus erythematosus, pregnant, Sorbifer Durules.

Сведения об авторах:

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

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

Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 22.11.2016 г.

НОВОСТИ

Ученые раскрыли механизм защиты мозга новорожденных от родового стресса

Специалисты выяснили, как «гормоны стресса» влияют на формирование головного мозга младенцев. Результаты исследования опубликованы в ведущем международном физиологическом журнале *Hormones and Behavior*.

Ученые из Новосибирского госуниверситета и Федерального исследовательского центра цитологии и генетики СО РАН выяснили, что в процессе родов в головном мозге ребенка действует особый молекулярный механизм, который защищает новорожденного от нехватки кислорода и родового стресса.

Специалисты обратили внимание, что глюкокортикоиды (гормоны стресса) в одних случаях оказывают негативное влияние на развитие мозга у новорожденных, а в других — защищают его от острой нехватки кислорода и других негативных факторов. Этот парадокс отмечали ученые из разных стран на протяжении

последних 50 лет. Исследование российских специалистов обобщает ранее полученные выводы и объясняет этот процесс.

Исследования проводились на новорожденных грызунах, которым вводили синтетический глюкокортикоид — дексаметазон. Оказалось, что сам по себе этот препарат оказывает негативный эффект на развитие мозга, но при легкой гипоксии наблюдался прямо противоположный эффект. Ученые делают вывод, что повышение гормонов стресса во время родов является естественным механизмом защиты новорожденных при нехватке кислорода.

Как рассчитывают специалисты, дальнейшие исследования помогут оптимизировать применение медицинских препаратов при лечении недоношенных детей.

Текст: Анна Хотеева

Источник: med-expert.com.ua

I.I. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, В.Б. Ткаченко,
Н.В. Рудакова, А.А. Живецька—Денісова, С.М. Толкач

Визначення ролі провідних генетичних і клінічних факторів у розвитку невиношування вагітності

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):42-46; doi 10.15574/PP.2016.68.42

Мета — визначити поліморфізм генів-кандидатів в розвитку невиношування вагітності для вдосконалення системи заходів щодо його попередження.

Пацієнти та методи. У роботі використано клінічні, генетичні, біохімічні, ендокринологічні, ультразвукові, статистичні методи дослідження.

Результати. Статистичний аналіз гіпотез щодо розподілу несприятливих варіантів алельного поліморфізму досліджуваних генів (показники) у групах жінок із невиношуванням вагітності та в контрольній групі показав, що вони відрізняються від рівномірного. Також встановлено дві найбільш часті комбінації алельних поліморфізмів генів-кандидатів у жінок із невиношуванням.

Висновки. У результаті дослідження сформовано сучасну концепцію (причинно-наслідковий зв'язок) розвитку невиношування вагітності. На її основі створено систему профілактики та лікування жінок із невиношуванням до та під час вагітності. Її ефективність підтверджена перинатальними наслідками в групах ризику невиношування.

Ключові слова: поліморфізм генів, невиношування вагітності.

Вступ

Актуальність проблеми невиношування вагітності пояснюється кількістю перинатальних втрат [8], які навіть при вдосконаленій системі діагностики та лікування залишаються високими. Мультифакторні захворювання (у тому числі невиношування вагітності) — різноманітна група захворювань, розвиток яких визначається взаємодією певних спадкових факторів та середовищних факторів [1]. Останнім часом при вивченні етіології захворювань все більша увага приділяється ролі алельного поліморфізму. На відміну від мутацій, генетичні поліморфізми проявляються у фенотипі менш виразно. Проте вони частіше призводять до продукції білкових продуктів зі зміненими фізико-хімічними властивостями, що порушує метаболізм.

До групи генів схильності до мультифакторіальних захворювань відносяться ті, які відповідають за синтез ферментів системи детоксикації, зокрема, глутатіон-S-трансферази (GST) [20], що відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, продуктів вільнорадикального окислення, у процесах обміну катехолестрогенів [20] та визначає вихідний рівень пошкоджень хромосомного апарату [18]. Окремі дослідження вказують на можливість участі делеційних поліморфізмів GST у патогенезі неплідності жінок і чоловіків [20], схильності до вроджених вад розвитку [5].

Встановлено зв'язок затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП) із делецією гена (CYP17), що кодує цитохром P450c17 [11]. Показано зв'язок делеційного варіанту GSTT1 ембріонів із наявністю TORCH-інфекування в антенатальному періоді, а також зв'язок делеції GSTM1 з виникненням у доношених новонароджених ускладнень у ранньому неонатальному періоді [7].

Не менш важливу роль у формуванні невиношування вагітності відіграють розлади системи гемостазу, зокрема тромбофілії, наслідком яких є розвиток плацентарних тромбозів [14].

За наявності тромбофілії (генетичної або набутої) ризик тромбоемболічних та акушерських ускладнень під час вагітності підвищується в сотні разів [15]. Крім того, компоненти системи гемостазу є медіаторами запалення. Таким чином, формується прокоагуляційний потенціал, який обумовлює непліддя, невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ранні преємбріональні

втрати та призводить до пізніх акушерських ускладнень. Наявність додаткових факторів ризику тромбозів може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних.

Наявність генетичної схильності до тромбофілічних станів, які проявляються різними репродуктивними та акушерськими ускладненнями, не є синонімами. Тромботичні ускладнення розвиваються в середньому у 10% носіїв мутації FV Leiden, у решти (90%) цей генетичний дефект фенотипово не проявляється. Однак при поєднанні декількох генетичних дефектів, які можуть призводити до тромбозу (антифосфоліпідний синдром (АФС), деякі екстрагенітальні захворювання), ризик його розвитку багаторазово збільшується. Також це обумовлює необхідність диференційованого підходу до тромбопрофілактики [17]. Найбільш значущі за частотою поширеності та негативними наслідками в акушерській практиці спадкові тромбофілії [9] можуть бути наслідком дефіциту антитромбіну III, протеїну C, протеїну S, мутація V фактора, гена протромбіну та MTHFR.

Однією з ланок патогенезу невиношування вагітності є ендотеліальна дисфункція. Усі речовини, які продукуються ендотелієм, розподіляються на групи: фактори, що постійно утворюються в ендотелії та виділяються його клітинами в базолатеральному напрямку або в кров (оксиду азоту, простагліцині); фактори, що накопичуються в ендотелії та виділяються з нього при стимуляції (фактор Вільлебранда, Р-селектин, тканинний активатор плазміногену) [23]. При пошкодженні ендотеліальні клітини продукують прокоагулянти, вазоконстриктори і фактори росту [11].

Серед вазоактивних речовин особливе місце належить оксиду азоту, що виявляє виразні вазодилаторні властивості [12] та, за сучасними уявленнями, відіграє роль універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів. Ендотеліальні клітини чутливі до вільних радикалів, запальних цитокінів тощо [11].

Ген ACE визначає синтез ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ) — ключового фактора ренін-ангіотензинової системи. Фермент контролює перетворення ангіотензину-1 в ангіотензин-2, який є одним із найпотужніших вазоконстрикторів [2]. Також встановлена асоціація поліморфізму гена АСЕ з невиношуванням вагітності [24]. При цьому встановлений корелятивний зв'язок між алелем D і збільшенням кількості АСЕ

в плазмі крові, а алель I надає меншу функціональну активність. Виявлена асоціація D-алелю гену ACE з деякими формами пізнього гестозу і ЗВУРП [6].

У гені ендотеліальної нітрооксидсинтети (NOS3) відомо чотири поліморфні варіанти. Виявлена асоціація 4a/4b поліморфізму гену NOS3 зі звичним невиношуванням вагітності та ЗВУРП [13]. Частота алелю 4a у жінок зі звичною втратою плода становила 20%, що вище, ніж у групі контролю (11%).

Слід зазначити, що вивчення асоціацій поліморфізму генів, які забезпечують ендотеліальні процеси з ризиком невиношування вагітності та втрати плода, знаходиться на початку шляху.

Скорочувальна діяльність матки залежить від кількості рецепторів на цитоплазматичних мембранах міоцитів, які специфічно взаємодіють із гуморальними регуляторами [2]. Основний механізм дії естрогенових рецепторів є однаковим для всіх стероїдних гормонів [8]. Сьогодні виділяють геномні (класичний та неklasичний) шляхи активації транскрипції естрогенових рецепторів. Негеномні механізми активації цих рецепторів реалізуються через внутрішньоклітинні сигнальні шляхи за участю кіназних ферментів [11].

Велике значення для розуміння патогенезу невиношування вагітності й особливостей імунної регуляції представляє характеристика балансу інтерлейкінів (ІЛ). Таку оцінку доцільно проводити з урахуванням можливої патогенетичної їх значущості, у зв'язку з їх про- та протизапальними властивостями [16]. Материнська імунна відповідь, яка відповідає за успішний перебіг вагітності, забезпечується перевагою протизапальних цитокінів — субпопуляції Т-хелперів другого типу (Th2). Існують відомості, що спектр генетичних варіантів, які відповідають за тромбофілію та запалення, більшою мірою порівняно з одиночними поліморфізмами формують кумулятивний ризик звичного невиношування вагітності. У зв'язку з цим досить актуальним є проведення генетичної діагностики на наявність генетичних поліморфізмів факторів, які беруть участь у процесах імунної регуляції гестаційного процесу [22].

Одним із відповідальних факторів за процес успішної інвазії трофобласту є саме ІЛ-8 [21].

При фізіологічному перебігу вагітності відзначається збільшення продукції цитокінів, які визначають розвиток імунної відповіді Th2-опосередкованим шляхом, які, блокуючи реакції клітинного імунітету, сприяють інвазії трофобласту, подальшому розвитку вагітності [10]. Зазначене можна розцінювати як активацію регуляторних механізмів, спрямовану на зниження прозапальної імунної активності й посилення синтезу блокуючих антитіл.

Дослідження ролі імунної системи в етіології невиношування ґрунтується на аналізі пулу імунних клітин й імунних медіаторів/цитокінів у периферійній крові матері, а також деяких параметрів місцевого імунітету. Таким чином, профілактика, діагностика та лікування невиношування вагітності є досить складним завданням, оскільки не завжди є можливість виділити серед наведених факторів провідний, який обумовлює подальші зміни, подібні ланцюгу [4].

Успіх профілактики та лікування невиношування повністю залежить від можливості виявлення цього основного фактора та розробки заходів профілактики й лікування цієї складної патології.

Мета роботи — зменшити кількість перинатальних втрат у жінок із невиношуванням вагітності шляхом вивчення молекулярно-генетичних ланок патогенезу неви-

ношування вагітності, розроблення способів лікування в прегравідарному та гравідарному періодах залежно від поліморфізмів генів різних класів.

Матеріали та методи дослідження

З метою визначення статистичної достовірності отриманих даних використано методи, які можуть одночасно поєднати різні показники в одній досліджуваній в групах. Для аналізу розбіжностей між показниками алельних поліморфізмів у жінок із невиношуванням вагітності та в жінок групи контролю висунуто статистичні гіпотези, сформовані на тлі молекулярно-генетичних, гормональних, імунних, бактеріологічних, біохімічних та інструментальних показників, які характеризують гомеостаз вагітної та стан фетоплацентарного комплексу. Використано методи дослідження: клінічні, генетичні, біохімічні, ендокринологічні, ультразвукові, статистичні. У дослідженні використано такі засоби виміральної техніки: фотометр імуноферментний Multiscan Plus, лічильник Гамма — 12, спектрофотометри СФ 46 і Spekoll — 11, апарат ультразвукової діагностики Acuson X — 300. Статистичний аналіз відносних величин одержаних результатів проведено за допомогою електронних таблиць MS Excel.

Нульова гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного поліморфізму всіх досліджуваних генів (показники) в групі жінок із невиношуванням вагітності та в контрольній групі відрізняються від рівномірного.

Альтернативна гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного поліморфізму в групі жінок із невиношуванням вагітності та в контрольній групі (показники) не відрізняється від рівномірного.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що невиношування вагітності є мультифакторним захворюванням — наслідком дії «функціонально ослаблених» варіантів (алелей) багатьох генів на тлі несприятливих зовнішніх і внутрішніх факторів.

Використання критерію Спірмена при порівнянні статистичних гіпотез показало, що критичне значення показника становило 0,60, а емпіричне — 0,47. Тобто γ критичне $> \gamma$ емпіричного. Таким чином, альтернативна гіпотеза відкидається. Приймається нульова гіпотеза, відмінність результатів сполучення алельних поліморфізмів генів між жінками основної та контрольної групи ($p < 0,05$).

У дослідженнях доведено, що за сукупністю генетичних ознак можна прогнозувати високі ризики невиношування вагітності, ранніх втрат вагітності, тяжких ускладнень другої половини гестації. Крім того, поліморфний характер невиношування вагітності дав змогу встановити, що існуюча система лікування жінок із гінекологічними розладами, які передують бажаній вагітності, не в змозі за допомогою курсових доз гормональної, токолітичної та метаболічної терапії забезпечити нормальний перебіг вагітності та пологів. Терапія, розпочата наприкінці першого триместру, може бути неефективною для нормального закінчення вагітності, що підтверджується результатами клінічної характеристики наслідків вагітності та пологів у жінок із невиношуванням групи порівняння. Це робить актуальним створення диференційованої персоналізованої терапії жінок із чисельними акушерськими втратами.

Точками розходження значущості генів між групами (основна та контрольна) стали патологічні поліморфізми таких генів: ІЛ-10, адренорецепторів, ACE, глікопротеїну, ІЛ-6, оксиду азоту.

Таблиця

Показник акушерських ускладнень в обстежених жінок (n) зі спадковою тромбофілією, абс. (%)

Спадкові тромбофілії	n	Значення показника акушерських ускладнень				
		ПН з СЗВУРП	тяжка пре-еклампсія	ПВНРП	антенатальна загибель плода	вчасні пологи
Мультигенна	27	3 (11,1)*#	1 (3,7)* #	3 (11,1)*#	1 (3,7)*	4 (14,8)* #
МТНFR, ТТ	37	3 (8,1)#	1 (2,7)#	3 (8,1)#	0	10 (27,0)#
МТНFR, СТ	89	2 (2,2)	0	1 (1,1)	3 (3,3)*	39 (43,8)

Примітки: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників мутації гену МТНFR, ТТ; # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників мутації гену МТНFR, СТ.

У клінічних протоколах зазначено, що роль інфекційного фактора в структурі чинників невиношування вагітності не зовсім з'ясована. Отримані нами дані розкривають механізми реалізації впливів інфекційного генезу в розвитку невиношування. Цей механізм пов'язаний із генетично зумовленою активацією запальної відповіді. Тому в носіїв хибних гомозигот генів інтерлейкінів або сполучень трьох гетерозигот генів інтерлейкінів із хибним носійством алеля гену ендотеліальної дисфункції або судинної стінки є передумовою розвитку інфікування під час вагітності з розвитком невиношування або реалізації утробного інфікування плода. Це пояснює наявність невдалих спроб лікування жінок (група порівняння).

Таким чином, генетичне прогнозування маніфестації запальної відповіді за наявності інфікування потребує корекції клітинної та гуморальної ланок імунітету.

За допомогою багатофакторного аналізу встановлено, що найбільш частим сполученням генів у жінок із невиношуванням є такі комбінації:

- Гетерозигота поліморфного варіанта (-351A/G) гену ESR1 або поліморфного варіанта (-397 C/T) гену ESR1 + гетерозигота поліморфного варіанта – 1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанта C79G гену ADRB2 + гомозигота гену (варіанту A313G гену GSTP1 та гомозигота поліморфного варіанта C677T гену МТНFR + обтяжений запальними захворюваннями гінекологічний анамнез.
- ESR1, поліморфного варіанта 4a/4b гену eNOS, поліморфного варіанта I/D гену ACE, поліморфного варіанта C781T гену IL-8, поліморфного варіанта (-592C/A) гену IL-10, поліморфного варіанта -1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанта C79G гену ADRB2, поліморфного варіанта (-174G/C) гену IL-6 + високий рівень сприйняття стресу.

На підставі проведеного молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що із широкого спектра досліджуваних генів найпоширенішими та найвпливовішими на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень в обстежених жінок є спадкові тромбофілії, а саме: мутації II, V коагуляційних факторів та 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНFR) поодиночі, в поєднанні між собою та з АФС. Мутація гену МТНFR виявлена у 100% обстежених.

Мультигенна спадкова тромбофілія спостерігалася у 17,6% обстежених; мутація гену МТНFR у гомозиготному (ТТ) стані відмічалася у 24,2% обстежених жінок; мутація гену МТНFR у гетерозиготному (СТ) стані – у 58,2% жінок.

Характер акушерських ускладнень в обстежених жінок зі спадковою тромбофілією наведено в таблиці. За даними таблиці, такі акушерські ускладнення, як пла-

центарна недостатність (ПН), синдром затримки внутрішньоутробного росту плода (СЗВУРП), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), частіше розвивались під час вагітності у жінок із мультигенною тромбофілією та мутацією гену МТНFR у гомозиготному (ТТ) стані ($p < 0,05$). Антенатальна загибель плода майже з однаковою частотою зустрічалася у пацієнок із мультигенною тромбофілією та мутацією гену МТНFR у гетерозиготному (СТ) стані.

У вагітних зі спадковими тромбофіліями відмічалися такі варіанти завершення вагітності: строкові пологи – у 34,6% випадків, передчасні пологи – у 20%, мимовільні викидні – у 15% випадків. Імовірність доносити вагітність до строку пологів у 14,8% становила за наявності мультигенної тромбофілії; 27,0% – за наявності мутації гену МТНFR у гомозиготному стані та 43,8% – за наявності мутації гену МТНFR у гетерозиготному стані.

Більшість новонароджених народилася в задовільному стані з оцінкою за шкалою Апгар 7–8 балів (79%). У стані асфіксії народилося 17% немовлят: у 5–6 балів за шкалою Апгар оцінено 13% новонароджених; 1–4 бали – 4% дітей. Антенатальна загибель плода сталася у 2,6% випадків. Рання неонатальна втрата спостерігалася в 1,3% випадків. Маса новонароджених у 30% випадків була менше 3000 г, а у 10% дітей – менше 2500 г, що підтвердило первинне припущення стосовно високої частоти ПН і ЗВУР у вагітних зі спадковою, особливо, мультигенною тромбофілією.

У результаті дослідження вперше сформовано концепцію (причинно-наслідковий зв'язок) розвитку невиношування вагітності, яка полягає в такому: генетичні та психологічні передумови у жінок з обтяженими запальними захворюваннями статевих шляхів різного походження призводять до активації прозапальної відповіді з подальшим розвитком синдрому гіперкоагуляції і плацентарного тромбозу, які в умовах порушення роботи рецепторів до естрогенів та прогестерону викликають комплекс нейро-імунно-гуморальних змін із розвитком плацентарної дисфункції та активації скорочувальної активності міометрію, що призводить до передчасного переривання вагітності. На тлі цього створено систему профілактики та лікування жінок із невиношуванням до та під час вагітності. Ефективність системи підтверджена перинатальними наслідками в групах ризику виношування.

Нами сформовано групи ризику розвитку невиношування вагітності на тлі критеріїв молекулярно-генетичного обстеження:

- невиношування вагітності в різні терміни гестації (3 і більше вагітностей);
- наявність ретроамніальних і ретроплацентарних гематом під час цієї вагітності і в анамнезі;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти і передлежання плаценти;
- патологічна кровотеча під час пологів;
- ЗВУР;
- порушення становлення менструальної функції, наявність множинної лейоміоми матки, ендометріоз;
- невдалі спроби ЕКЗ (преембріональні втрати);
- обтяжений сімейний анамнез (невиношування, мертвонародження, хромосомні і генетичні аномалії, у тому числі в родичів, тромбофілічні стани в найближчих родичів у віці до 50 років).

На основі проведених досліджень розроблено технологію прегравідарного лікування жінок із невиношуванням вагітності й технологію лікування під час гестації.

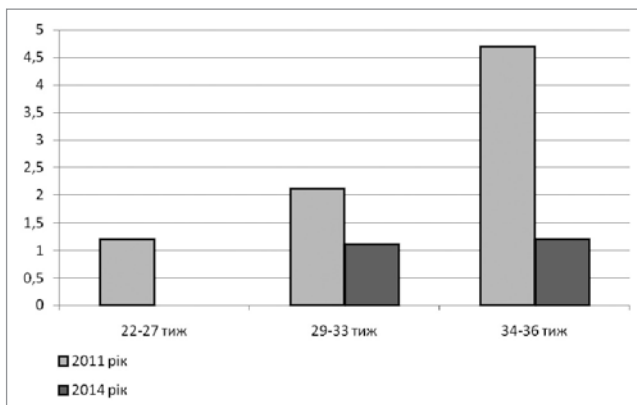


Рис. 1. Частота передчасних пологів у різні терміни в динаміці лікування на тлі розробленої технології

Застосування технології лікування дало змогу досягнути таких показників частоти передчасних пологів (рис. 1) і показників перинатальної смертності та інвалідизації малюків під впливом розробленої технології лікування (рис. 2).

За отриманими результатами, розроблений комплекс спостереження дає змогу розробити персоналізовану систему лікування, ефективність якої підтверджена клінічними показниками, та скоротити кількість госпіталізацій під час вагітності, а також їх тривалість на 10–15 днів. Попередження дуже ранніх передчасних родів, відшарування плаценти та патологічних кровотеч є потужним фактором профілактики материнської та перинатальної смертності.

Висновки

Генетичні передумови в жінок із підвищеним рівнем стресу та запальними захворюваннями статевої системи запускають каскад нейро-гормонально-імунних реакцій, які навіть при настанні вагітності супроводжуються децидуїтом і генералізованим та/або місцевим гіперкоагуляційним синдромом із розвитком невиношування. Мультигенна тромбофілія значно збільшує акушерський (в 1,4 разу) і перинатальний (в 1,5 разу) ризику. Найбільш несприятливим є прогноз для наслідків вагітності при поєднанні спадкових тромбофілій з АФС.

ЛІТЕРАТУРА

- Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности : автореф. дис. ... д.мед.н. / О.Н. Беспалова. — Санкт-Петербург, 2009. — 36 с.
- Борис О.М. Поліморфізм генів рецепторів ФСГ (ESHR) та E2 (ESR2) у пацієнок з хронічною гіперандрогенною ановуляцією, що потребують при лікуванні безпліддя проведення ДРТ/О.М. Борис // Імунологія та алергологія. — 2012. — № 3. — С. 29—34.
- Веропотвелян П.М. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнок з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, С.П. Ярчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2012. — Т. 75, № 5. — С. 73—75.
- Воробьева И.И. Невынашивание: роль гормональных факторов // Актуальные вопросы невынашивания беременности и выхаживания недоношенных новорожденных. — Киев, 2005. — С. 8—25.
- Запорожан В.М. Поліморфізм гена, що кодує транспортер відновлених фолатів RFC1, та вроджені дефекти нервової трубки плоду / В.М. Запорожан, В.Г. Марічереда, О.М. Куліш // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2012. — № 1. — С. 126—128.
- Ковальова О.М. Аналіз зв'язку I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту з розвитком сепсису та пневмонії у передчасно народжених дітей / О.М. Ковальова // Клініч. та експерим. патологія. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 77—81.
- Кудінова В.В. Наслідки вагітності, пологів, стан новонароджених у жінок із невиношуванням, яким проводили метаболічну корекцію / В.В. Кудінова // Репродуктивна ендокринологія. — 2011. — № 2. — С. 26—29.
- Нові підходи до лікування загрози переривання вагітності / І.І. Воробйова, А.А. Живецька—Денисова, С.П. Писарева [та ін.] // Тавричеський медико-біологічний вестник. — 2011. — Т. 14, № 3, ч. 2 (55). — С. 60—63.
- Роль поліморфізму генів MTHFR і MTRR у формуванні вроджених дефектів нервової трубки плода у південному регіоні України / В.М. Запорожан, В.Г. Марічереда, О.М. Куліш, П. Каваллі // Інтегративна антропологія. — 2011. — № 2. — С. 4—6.
- Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий / С.В. Ширшев. — Екатеринбург: УрО РАН, 2009. — 582 с.
- A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage / S. Laird, E. Tuckerman, B. Cork [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2003. — № 9 (2). — P. 163—174.
- An endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with preeclampsia / С.В. Tempfer, K. Dorman, R.L. Deter [et al.] // Hypertens Pregnancy. — 2001. — Vol. 20, № 1. — P. 107—118.

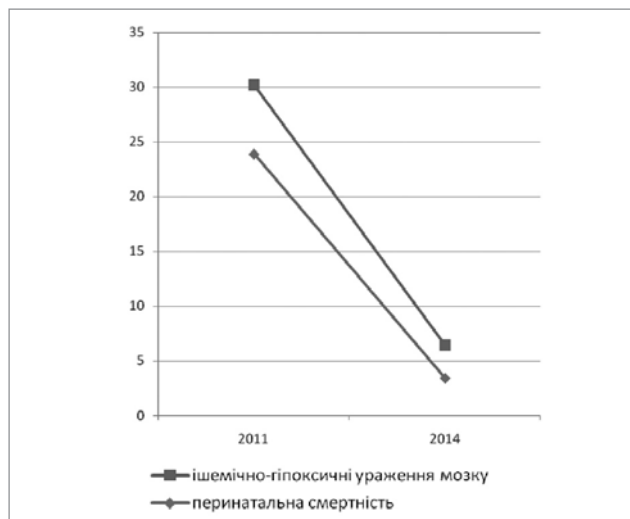


Рис. 2. Порівняння частоти перинатальної смертності та показника частоти інвалідизації в результаті розробленої технології лікування

Дослідження поліморфізму генів різних класів для виявлення передумов розвитку акушерської патології є доцільним у жінок груп ризику для проведення патогенетичного лікування та прегравідарної профілактики ускладнень, а у випадку перинатальних втрат дає змогу пояснити неефективність терапії. Останнє має не тільки медичне, але й правове значення.

Соціальне значення молекулярно-генетичної діагностики полягає у формуванні відповідальності пацієнтів за підтримання власного здоров'я, розуміння природи репродуктивної патології й репродуктивних втрат та ефективності лікувальних заходів. Це усвідомлення формує власну відповідальність за виконання рекомендацій.

Національні особливості поліморфізму генів, які визначають механізми формування звичного невиношування вагітності та роз'яснюють роль різних чинників у патогенезі захворювання, необхідно враховувати при створенні клінічних протоколів та інших нормативних документів.

13. An endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with preeclampsia / C.B. Tempfer, K. Dorman, R.L. Deter [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. — 2001. — Vol. 20, № 1. — P. 107—118.
14. Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests // *Semin. Thromb. Haemost.* — 2005. — № 31 (1). — P. 17—24.
15. Bick R.L. Disorders of thrombosis and haemostasis / R.L. Bick // *Clinical and laboratory practice*. — Lippincott Williams and Walkins, 2002. — Third edition. — 400 p.
16. Cytokine Gene Polymorphisms in Recurrent Pregnancy Loss of Unknown Cause / N. Prigoshin, M. Tambutti, J. Larriba [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2004. — Vol. 52, № 1. — P. 36—41.
17. Factor V Leden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages / Z.J. Foka, A.F. Lambropoulos, H. Saravelos [et al.] // *Human Reproduction*. — 2000. — Vol. 24, № 2—3. — P. 123—130.
18. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part II-endometriosis / C.B. Tempfer, M. Simoni, B. Destenaves, B.C.J.M. Fauser // *Human Reproduction Update*. — 2009. — Vol. 15, № 1. — P. 97—118.
19. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge / S. Daher, R. Mattar, B. Guevoghlian-Silva, M. Torloni // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 67, № 4. — P. 341—347.
20. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss / S.F. Yamada, T. Kondo [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 9, № 3. — P. 165—169.
21. Maternal serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in preterm labor / A.M. Bahar, H.W. Ghalib, R.A. Moosa // *Acta Obstet. Gynec. Scand.* — 2003. — Vol. 82, № 6. — P. 543—546.
22. Medical treatments for incomplete miscarriage / J. Neilson, G. Gyte, M. Hickey [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — № 28. — P. 37.
23. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages / T. Buchholz, P. Lohse, N. Rogenhofer [et al.] // *Human. Reproduction*. — 2003. — Vol. 18, № 11. — P. 2473—2477.
24. The role of angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein — E polymorphisms on lipid composition in newborn infants with intrauterine growth restriction / V. Akisu, Z. Balim, H. Cetin [et al.] // *Early Hum. Dev.* — 2004. — Vol. 78, № 2. — P. 95—103.
25. Venkata Suryanarayana. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population / Venkata Suryanarayana1, Mamata Deenadayal and Lalji Singh // *Human Reproduction*. — 2004. — Vol. 19, № 11. — P. 2648—2652.
26. Waites K.B. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens / K.B. Waites, B. Katz, R.L. Shelonka // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2005. — № 18 (4). — P. 757—789.

Определение роли ведущих генетических и клинических факторов в развитии невынашивания беременности

И.И. Воробьева, Н.Я. Скрипченко, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, А.А. Живецкая—Денисова, С.Н. Толкач

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

Цель — определить полиморфизм генов-кандидатов в развитии невынашивания беременности для усовершенствования системы мер по его предупреждению.

Пациенты и методы. В работе использованы клинические, генетические, биохимические, эндокринологические, ультразвуковые, статистические методы исследования.

Результаты. Статистический анализ гипотез, определяющих характер распределения неблагоприятных вариантов аллельного полиморфизма исследуемых генов (показатели) в группах женщин с невынашиванием беременности и в контрольной группе показал, что они отличаются от равномерного. Также установлены две наиболее частые комбинации аллельных полиморфизме генов-кандидатов у женщин с невынашиванием.

Выводы. В результате исследования сформирована современная концепция (причинно-следственная связь) развития невынашивания беременности. На ее основе создана система профилактики и лечения женщин с невынашиванием до и во время беременности. Ее эффективность подтверждается перинатальными последствиями в группах риска невынашивания.

Ключевые слова: полиморфизм генов, невынашивание беременности.

Defining the role of leading genetic and clinical factors in the development of miscarriage

I. Vorobyova, N. Skrypchenko, V. Tkachenko, N. Rudakova, A. Zhyvetskaya—Denisova, S. Tolkach

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

Purpose — to determine a polymorphism of candidate genes miscarriage system allows improving measures to prevent it.

Patients and methods. The paper used clinical, genetic, biochemical, endocrinological, ultrasonic, statistical methods.

Results. Statistical analysis of hypotheses on the distribution of allelic variants of unfavourable polymorphisms studied genes (indicators) in groups of women with recurrent pregnancy and in the control group showed that they differ from uniform. Also has two most frequent combination of allelic polymorphism candidate genes in women with miscarriage.

Conclusions. The study formed the modern concept (causation) of miscarriage. On this basis a system of prevention and treatment of women with miscarriage before and during pregnancy. Its effectiveness is confirmed perinatal outcomes in risk groups miscarriage.

Key words: polymorphism of genes, development of miscarriage.

Сведения об авторах:

Воробьева Ирина Ивановна — д.мед.н., руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

Скрипченко Наталья Яковлевна — засл. врач Украины, д.мед.н., зав. отделением внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

Ткаченко Виктория Борисовна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

Рудакова Надежда Валерьевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.

Живецкая-Денисова А.А. — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Толкач С.М. — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 13.09.2016 г.

МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ



14-16 березня

Київ • МВЦ • (M) Лівобережна



Розділи:

- Дієтологія
- Ортопедія
- Дерматологія
- Реабілітація
- Пластична хірургія
- Оториноларингологія

Організатори:



В рамках:
Конгресу індустрії краси
Estet Beauty Expo



Тел: +38 (044) 496 86 45 / e-mail: MedForum@pe.com.ua

www.medforum.kiev.ua

Беременность в позднем репродуктивном возрасте может улучшить когнитивные функции в старости **Pregnancy later in life may improve cognition in old age**

Written by Ana Sandoiu

Published: Monday 21 November 2016

При беременности происходят гормональные изменения, которые, по данным некоторых исследований, могут повлиять на определенные функции мозга. Новое исследование позволяет предположить, что у женщин, которые были беременны в более позднем возрасте, могут наблюдаться позитивные когнитивные изменения в пожилом возрасте.

При беременности обычно повышается уровень гормонов в организме матери: эстрогенов, прогестерона, окситоцина, пролактина, кортизола и эндорфинов.

Некоторые исследования связывают более высокие уровни эстрадиола и кортизола со снижением внимания и ухудшением вербальной памяти во время беременности.

Также отмечается ухудшение эмоционального состояния во время беременности. На самом деле, согласно данным центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), одна из девяти женщин испытывает депрессию до, во время или после беременности.

Тем не менее, в долгосрочной перспективе гормоны беременности могут улучшить познавательную способность и память. Новое исследование свидетельствует о связи между возрастом при последней беременности и когнитивными способностями матери в позднем возрасте.

Исследователи из Университета Южной Калифорнии изучили связь между репродуктивным анамнезом, гормональным воздействием и когнитивной функцией у женщин в постменопаузе.

Факторы влияния на гормональный фон, рассмотренные в исследовании, включали репродуктивный период, беременность и применение гормональных контрацептивов.

В группу исследования вошли 830 женщин.

Средний возраст участниц составил 60 лет. Исследователи сделали необходимые корректировки по возрасту, расовой и этнической принадлежности, доходу и образованности; провели оценку участниц с помощью различных когнитивных тестов и опросников репродуктивного анамнеза, протестировали вербальную память женщин, попросив их запомнить список слов или же пересказать историю после того, как участниц отвлекали; оценили скорость психомоторных реакций и продолжительность концентрации

внимания, а также способность планирования, визуальное восприятие и эпизодическая память.

Результаты исследования опубликованы в журнале Американского гериатрического общества.

Беременность после 35 лет связана с улучшением познания.

По данным исследования, у женщин в постменопаузе, которые были беременны в возрасте старше 35 лет, наблюдается улучшение вербальной памяти.

У тех, у кого первая беременность наступила в возрасте 24 года и старше, отмечается значительно лучшая исполнительная функция, которая включает в себя контроль внимания, рабочей памяти, мышления и решения проблем.

По данным исследования, наличие первого менструального цикла в раннем возрасте, наряду с более продолжительной репродуктивной жизнью, также способствует лучшей исполнительной функцией в дальнейшей жизни.

Исследования на животных (автор — Роксана Карим, доцент кафедры клинической профилактической медицины в Университете Южной Калифорнии) свидетельствуют, что эстрогены положительно влияют на химический состав, функции и структуры мозга. Прогестерон связан с ростом мозга и развитием мозговой ткани.

Также обнаружено, что женщины, использовавшие контрацептивы в течение 10 и более лет, имеют лучшую вербальную память и навыки критического мышления.

Женщины, которые не донашивали свои беременности до срока родов, имеют лучшую когнитивную функцию, вербальную память и исполнительную функцию по сравнению с теми, у кого была только одна доношенная беременность.

Паритет связан с положительным влиянием на познание. Женщины, родившие двоих детей, имеют лучшую функцию познания в пожилом возрасте по сравнению с матерями одного ребенка.

Комментарий редакции: учитывая современные тенденции, которые свидетельствуют о смещении репродуктивного возраста матери в более поздний период, особо важным является исследование эффектов паритета и влияния возраста во время беременности на дальнейшую жизнь женщины.

Низкий уровень витамина B12 во время беременности может повысить риск диабета у детей **Low vitamin B12 in pregnancy may raise offspring's diabetes risk**

Written by Honor Whiteman

Published: Monday 7 November 2016

Дети, рожденные от матерей, у которых наблюдался дефицит витамина B12 во время беременности, подвержены большему риску развития диабета 2-го типа и других нарушений обмена веществ.

Низкий уровень витамина B12 во время беременности может нанести вред здоровью и отрицательно повлиять на метаболизм у детей.

Старший автор исследования, доктор Ponusammy Saravanan из университета Warwick медицинской школы

в Соединенном Королевстве, и его коллеги представили предварительные выводы ежегодной конференции эндокринологического общества в Великобритании.

Витамин B12 является водорастворимым витамином, который естественным образом присутствует в продуктах животного происхождения, таких как молоко, яйца, сыр, мясо, домашняя птица и рыба. Он также доступен в качестве пищевой добавки и является добавкой к некоторым неживотным продуктам, таким как сухие завтраки.

По данным Национального института здоровья, витамин В12 улучшает ряд функций организма, в том числе способствует формированию красных клеток крови, синтеза ДНК и функции центральной нервной системы.

Рекомендованный ежедневный прием витамина В12 для лиц в возрасте старше 14 лет составляет 2,4 микрограмм, для беременных женщин — до 2,6 микрограмм, для кормящих мам — 2,8 микрограмм.

Доктор Saravanan и коллеги подчеркивают, что у женщин с низким содержанием витамина В12 в рационе во время беременности чаще наблюдается высокий индекс массы тела и низкая масса тела новорожденных в сочетании с высоким уровнем холестерина.

Кроме того, эти дети имеют повышенный уровень инсулинорезистентности в детском возрасте, что увеличивает риск развития диабета 2-го типа.

По данным исследования, избыточный вес может привести к увеличению уровней лептина в ответ на прием пищи. Лептин, или «гормон сытости», влияет на чувство насыщения при приеме пищи. Развитие лептинорезистентности приводит в дальнейшем к перееданию, увеличению веса и резистентности к инсулину, что, в свою очередь, повышает риск развития диабета 2-го типа.

Исследователи проанализировали 91 образец крови матерей и их детей при рождении, чтобы определить уровень витамина В12. Кроме того, они проанализирова-

ли 42 образца жировой ткани матери и новорожденного и 83 образца плацентарной ткани.

Исследователи отмечают, что у детей, рожденных от матерей с дефицитом витамина В12 (менее 150 пикоомоль на литр), чаще наблюдаются повышенные уровни лептина, которые могут увеличивать риск развития сахарного диабета 2-го типа и других метаболических нарушений.

Авторы предполагают, что дефицит витамина В12 у беременных женщин может влиять на лептинпрограммирование генов, изменяя выработку гормона во время внутриутробного развития.

В настоящее время исследователи не могут точно определить механизмы, с помощью которых дефицит материнского витамина В12 повышает уровень лептина у детей.

Дальнейшие исследования позволят пересмотреть существующие рекомендации по употреблению витамина В12 во время беременности.

Комментарий редакции: негативные тенденции заболеваемости сахарным диабетом, наряду с другими «болезнями цивилизации», требуют поиска новых подходов к профилактике данного заболевания. Возможно, что такие исследования и новые подходы предотвращения развития заболевания позволят снизить уровень заболеваемости и улучшить качество жизни пациентов.

Дети, рожденные путем операции кесарева сечения, имеют повышенный риск развития ожирения **Children born by Cesarean section may have a greater risk of obesity**

Medical news today
Adapted Media Release
Published: Monday 14 November 2016

У детей, рожденных путем операции кесарева сечения, в 1,4 раза выше риск развития избыточной массы тела по сравнению с детьми, рожденными вагинально. Колонизация ребенка флорой родовых путей благоприятно сказывается на будущей жизни и создает защитные механизмы, предохраняющие от ожирения.

По данным исследования, представленного на American Heart Association's Scientific Sessions в 2016 г., роды путем кесарева сечения повышают у детей риск развития ожирения по сравнению с детьми, рожденными вагинально.

Вероятность развития ожирения у детей, рожденных путем кесарева сечения, на 40% выше, чем у детей, рожденных через естественные родовые пути. Вероятность увеличивается, если мать страдает избыточным весом или ожирением. Авторы предполагают, что вагинальные роды могут уменьшить вероятность развития ожирения у детей.

Результаты сохраняются без изменений даже после учета возраста матери на момент родов, расы, образования, индекса массы тела до беременности, увеличение веса во время беременности, а также массы тела при рождении.

По данным исследования, избыточный вес матери часто ассоциируется с избыточной массой тела или ожирением у детей, независимо от того, как рождается ребенок, но процент детей с ожирением выше у женщин, родивших с помощью кесарева сечения.

Исследователи проанализировали данные 1441 доношенной беременности и родов, взятых из реестра родов города Бостон. В группе женщин, родивших путем кесарева сечения, страдали ожирением 57% детей, в группе женщин, родивших вагинально, — 53% детей. На момент исследования возраст детей колебался от двух до восьми месяцев.

Комментарий редакции: малоподвижный образ и высококалорийное питание приводят к тому, что в современной популяции значительно увеличилось количество людей, страдающих ожирением и избыточной массой тела. По данным современных исследований, этот факт отражается на последующих поколениях. Таким образом, здоровый образ жизни населения и рациональное использование оперативного родоразрешения могут способствовать уменьшению метаболических расстройств у потомства.

В.М. Дудник, О.О. Зборовська

Діагностичні та фармакоекономічні переваги скринінгової пульсоксиметрії при обстеженні новонароджених з критичними вродженими вадами серця

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):50-54; doi 10.15574/PP.2016.68.50

Критичні вроджені вади серця при несвоєчасній діагностиці приводять до фатальних наслідків у періоді новонародженості. Більшість критичних аномалій серця не мають клінічних проявів у перші дні життя, а політика ранньої виписки з пологових будинків сприяє тому, що маніфестація симптомів декомпенсації серцевої діяльності може статися поза лікувальним закладом, що значно знижує шанси дітей на виживання. Саме тому виникає потреба в діагностичних методах, які задовольняють критерії скринінгового тесту і доповнюють існуючі методи раннього виявлення критичних вроджених вад серця у новонароджених. У статті узагальнені сучасні дані про використання методу скринінгової пульсоксиметрії в медичній практиці різних країн світу, а також її діагностичні та фармакоекономічні переваги під час обстеження новонароджених із критичними вродженими вадами серця.

Ключові слова: критичні вроджені вади серця, скринінгова пульсоксиметрія, новонароджені.

Вступ

Останніми десятиліттями вроджені вади серця (ВВС) формують найбільшу групу вроджених аномалій розвитку і зустрічаються з частотою 8–12 випадків на 1000 новонароджених. Рівень виживання серед дітей раннього віку з ВВС значно зріс за останні роки, що пов'язано з поліпшенням пренатальної діагностики, а саме фетальне виявлення ВВС у багатьох країнах світу за останнє десятиліття збільшилось з 10 до 50–60%, а також зі значним розвитком інтервенційної кардіології та кардіохірургічних втручань у цій групі пацієнтів [1, 3].

За оцінками різних експертів, близько 25% дітей при народженні мають критичну ВВС, тобто таку аномалію розвитку серця, що не дає змоги здійснити адекватний серцевий викид із достатнім для підтримання життя тиском і насиченням киснем крові, що призведе при відсутності екстреної кардіохірургічної допомоги до смерті в перші дні життя [10]. Іншими словами, гемодинаміка при даному типі вад серця залежить від функціонування відкритої артеріальної протоки, і створюються умови для дуктус-залежної легеневої або системної циркуляції. Драматичне погіршення загального стану в таких дітей пов'язане з фізіологічним закриттям даної фетальної комунікації та розвитком прогресуючої артеріальної гіпоксемії і синдрому серцевої недостатності. Звичайно, «золотим стандартом» для виявлення критичної ВВС залишається клінічне обстеження новонароджених на основі оцінки кардіальних шумів, ціанозу, симптомів серцевої та дихальної недостатності. Політика ранньої виписки з пологового будинку обмежує кількість неонатальних фізикальних оглядів, а маніфестація симптомів може статися поза лікувальним закладом, що значно знижує шанси на виживання. Саме з цієї причини нагальною залишається потреба в діагностичних методах, які задовольняють критерії скринінгового тесту і можуть доповнити існуючі методи раннього виявлення критичних ВВС у новонароджених [1, 6].

Мета аналізу — узагальнити сучасні дані щодо використання методу скринінгової пульсоксиметрії у світовій та вітчизняній медичній практиці щодо ранньої діагностики критичних ВВС.

Пульсоксиметрія (РОх) — це простий неінвазивний тест для моніторингу відсоткового вмісту гемоглобіну, насиченого киснем. Фокус даного методу зосереджений

на виявленні гіпоксемії в клінічно «здорових» на момент огляду новонароджених, що є надзвичайно важливим, адже ціаноз буде клінічно виражений у пацієнтів лише з насиченням киснем крові менше 80%, у свою чергу, акроціаноз — лише при сатурації 85–90%.

Робоча група, створена у 2011 р. під егідою SACHDNC (The US Health and Human Services Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (Американський комітет здоров'я дітей та новонароджених із вродженими вадами)) у співпраці з American College of Cardiology Foundation (Американський коледж кардіології) запропонувала алгоритм проведення скринінгової РОх [16]. Згідно з їх рекомендаціями,

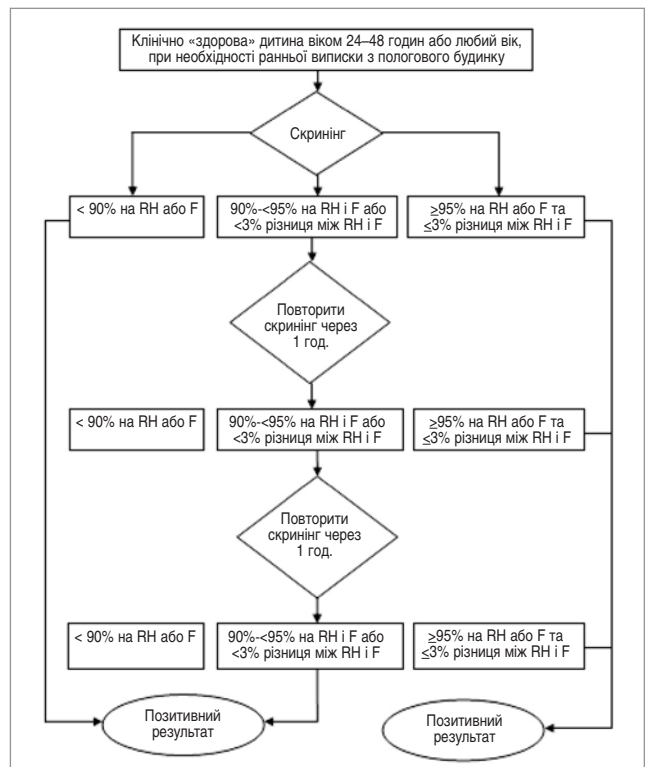


Рис. 1. Протокол проведення скринінгової пульсоксиметрії, що базується на вимірюваннях сатурації кисню в крові на правій руці (RH) і на стопі будь-якої нижньої кінцівки (F)

дане дослідження проводиться не раніше 24 год. життя, оскільки більш ранні терміни дослідження підвищують ризик фальш-позитивних результатів через перехід із фетального на неонатальний кровообіг, закриття богазової протоки та стабілізації рівня системної оксигенації крові. Вимірювання проводиться на правій руці (предуктальна сатурація) та на будь-якій нижній кінцівці (постдуктальна сатурація) пульсоксиметром із датчиком для новонароджених. Вимір сатурації проводиться після годування дитини, у стані спокою, при нормальній температурі тіла. Тест проводиться протягом 2–3 хв. після нормалізації плетизмографічної кривої пульсоксиметра (рис. 1).

Результати скринінгової РОх можна вважати позитивними в таких випадках:

- сатурація кисню на будь-якій кінцівці становить <90%;
- сатурація кисню на обох кінцівках становить <95% після трьох проведених досліджень з інтервалом 1 год.;
- абсолютна різниця між сатурацією на верхніх і нижніх кінцівках становить >3%, після трьох проведених досліджень з інтервалом 1 год.

Усі інші показники скринінгу, що $\geq 95\%$ на будь-якій кінцівці з $\leq 3\%$ абсолютною різницею в сатурації кисню між верхніми і нижніми кінцівками, підтверджують негативний результат, і скринінг може бути завершеним.

Усі діти з позитивними результатами скринінгу в подальшому потребують комплексного обстеження та встановлення етіології гіпоксемії. За відсутності респіраторних причин, випадків депресії центральної нервової системи (ЦНС) слід виключати критичну ВВС, шляхом проведення гіпероксичного тесту, рентгенографії органів грудної клітки, електрокардіограми (ЕКГ), ехокардіографії або навіть сеансу телемедицини, оскільки деякі вади дуже проблемні для діагностики (наприклад, тотальний аномальний дренаж легеневих вен тощо).

Таким чином, лікар, який проводить скринінг, може зіштовхнутися з трьома патологічними варіантами зміни сатурації кисню в новонародженого, а це дасть змогу не тільки запідозрити критичну ВВС, але й диференціювати її гемодинамічний тип ще до проведення ехокардіографії (рис. 2).

Зниження сатурації на верхніх та нижніх кінцівках можливе при вадах із дуктус-залежним легеневим кровообігом (критичний стеноз легеневої артерії, атрезія легеневої артерії тощо) та при дуктус-залежному змішуванні крові (транспозиція магістральних судин), а також потребує диференціації з респіраторними причинами гіпоксемії та на фоні депресії роботи ЦНС. Зниження сатурації лише на нижній кінцівці при нормальному насиченні крові на руках із великою ймовірністю дає можливість

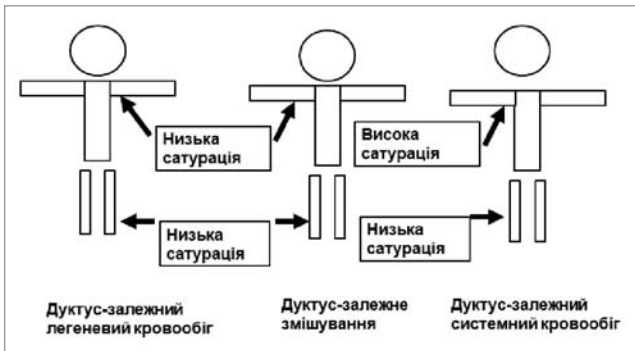


Рис. 2. Можливі варіанти зміни сатурації кисню на верхніх та нижніх кінцівках залежно від гемодинамічного типу критичної вродженої вади серця

запідозрити критичну коарктацію аорти, перерив дуги аорти (дуктус-залежний системний кровообіг).

Отже, якщо новонароджений «не проходить» тест, у таких випадках розпочинають інфузію простагландину E¹ (PGE¹). Не можна переоцінити необхідність введення PGE¹ будь-якому новонародженому з великою підозрою на ВВС (тобто тому, хто не пройшов гіпероксичний тест і/або має тяжку і гостру застійну серцеву недостатність). У новонародженого з дуктус-залежним легеневим кровотоком сатурація кисню в типових випадках поліпшиться і легеневий кровотік залишиться надійним, доки не буде встановлений анатомічний діагноз і розроблений план хірургічного лікування. У новонароджених із транспозицією магістральних судин збереження відкритої артеріальної протоки покращує змішування між двома колами кровообігу. Що найважливіше, новонароджені, в яких розвинувся шок у перші кілька тижнів життя, мають дуктус-залежний системний кровотік, доки не буде доведено інше, реанімація не буде успішною, поки не буде відкрита протока. У таких випадках розпочинають інфузію PGE¹ навіть до встановлення точного анатомічного діагнозу за допомогою ехокардіографії.

Вважається, що повторне відкриття протоки за допомогою PGE¹ можливе до початку його морфологічної перебудови. У доношених дітей ця фізіологічна трансформація відбувається в середньому в термін до 8-го дня життя, а в недоношених — дещо довше. Рекомендована доза PGE¹ становить 0,01–0,1 мкг/кг/хв., а згідно з рекомендаціями інших авторів, — до 0,2 мкг/кг/хв. У клінічній практиці інфузія 0,01–0,02 мкг/кг/хв., як правило, забезпечує належний рівень прохідності артеріальної протоки [1].

У теперішній час відмічається різне ставлення до необхідності застосування методу РОх в якості скринінгу (табл.).

З моменту публікації Ноке Т. та ін. у 2002 р. [11] представлений ряд досліджень із використанням скринінгової РОх із різних центрів. У науковій заяві Американської академії педіатрії та Американської асоціації серця Mahle та ін. [14] узагальнені дані десяти досліджень, що включають 123,846 новонароджених дітей, у тому числі когорту пацієнтів із Польщі за програмою POLKARD 2003–2005 рр. Середня чутливість тесту пульсоксиметрії в представлених дослідженнях становить 69,6%, а позитивна прогно-

Таблиця

Міжнародне використання методу скринінгової пульсоксиметрії

Країна	Рівень використання (дані станом на 2012 р.)		
	клінічні випробування завершені або тривають	обмежено застосовується	широко застосовується
Австралія		+	
Великобританія	+		
Єгипет	+		
Німеччина	+		
Норвегія	+		
Польща	+		+ ^a
Сполучені Штати Америки	+		+ ^b
Швеція	+		

Примітки: a — рекомендовано Міністерством охорони здоров'я Польщі у 2010 р.; b — у вісьмох штатах регламентовано законом разом з іншими обов'язковими скринінгами, в десяти штатах метод вказаний як необхідний для виключення критичної ВВС.

стична значущість — 47%. Звертає на себе увагу те, що частота помилкових позитивних результатів у перші 24 год. після пологів дорівнює 0,87%, але в новонароджених обстежених через 24 год. після пологів досягає лише 0,035%. Більший відсоток хибно позитивних результатів у першу добу після народження пояснюється адаптивними механізмами у новонароджених і переходом із фетального типу кровообігу на неонатальний. Саме цей факт і схиляє більшість дослідників до проведення скринінгової РОх після 24 год. від народження дитини.

De-Wahl Granelli [8] та ін. також доводять корисність додаткового вимірювання сатурації на верхній правій кінцівці, оскільки різниця насичення киснем більше ніж на 3% між правою рукою і нижньою кінцівкою може бути важливим маркером у разі ВВС із дуктус-залежним системним кровообігом (наприклад, у дітей з критичною коарктацією аорти або іншими комбінованими вадами, що поєднуються з коарктацією).

Пульсоксиметрія не є універсальною методикою для лікувальних закладів в Австралії, проте пропонується для рутинного використання в окремих медичних центрах. Bholá K. та ін. описують власний досвід використання скринінгової РОх у 18 801 асимптоматичних новонароджених у Royal Prince Alfred Hospital з 2008 протягом 42 місяців. Серед 11 випадків із сатурацією <95% 6 дітей мали респіраторну патологію (фальш-позитивні). Лише в одному випадку із нормальною сатурацією виникла потреба в кардіохірургічному лікуванні на першому році життя в дитини з великим дефектом міжшлункової перетинки (фальш-негативний), а за 42 місяці виникла потреба тільки в 9 додаткових ехокардіографічних обстеженнях. Рівень фальш позитивних результатів скринінгової РОх для критичних ВВС становить 0,13%, чутливість — 80%, специфічність — 99,8%, позитивне прогностичне значення — 13,3%, негативне прогностичне — 99,9%, що підтверджує те, що скринінгова РОх суттєво поліпшує ранню діагностику критичних ВВС із високою точністю і без додаткових витрат [5].

За 2007–2008 рр. у Польщі провели проспективний аналіз даних пульсоксиметричного скринінгу новонароджених із 51 неонатального центру в провінції Мазовія, що було складовою частиною програми POLKARD 2006–2008 рр. У дослідження увійшли 52 993 дитини, що складало 14,2% від усієї популяції новонароджених у Польщі за вказаний період. Програма скринінгу проводилась відповідно до двох протоколів: протокол А — симптоматичні новонароджені, які мали циркуляторні порушення у вигляді ціанозу, слабкого периферійного пульсу, тахіпное чи кардіальні шуми, або діагноз критичної ВВС був встановлений пренатально (1295 пацієнтів), і протокол В — асимптоматичні діти на момент народження (51 698 пацієнтів). В обох групах проводили тестування на першу добу після народження, позитивним вважали результат, якщо сатурація, виміряна на нижній кінцівці двічі, була нижчою 95%, що в подальшому спонукало до ретельного обстеження дитини та проведення ЕКГ. Впродовж дослідження діагностували 82 випадки критичної ВВС. У групі А в усіх дітей, яким пренатально встановили діагноз критичної ВВС (37,8%), були позитивні результати скринінгової РОх, а в 39% випадків діагноз ВВС встановлений уперше. У групі В діагноз критичної ВВС запідозрений лише за результатами скринінгу і надалі підтверджений у 18,3% випадків від усіх ВВС; фальш-позитивні результати — у 14 дітей (0,026% від загальної групи), фальш-негативні результати — у 4 дітей (4,9% від усіх критичних ВВС). Слід зауважити, що

в групі В лише один новонароджений з коарктацією аорти був виписаний з пологового будинку без попередньо встановленого діагнозу. Отже, за результатами скринінгової РОх у Польщі, чутливість тесту становила 78,9%, специфічність — 99,9%, позитивна прогностична значущість — 51,7%, а негативна прогностична значущість — 99,9%. Під час опитування батьків на рахунок того, чи легко їм було погодитись на проведення скринінгу у своєї дитини і чи вважають вони за необхідне проведення даного тесту у всіх новонароджених у Польщі, 91% дали позитивну відповідь. Підсумовуючи результати даного дослідження, автори наголосили, що рутинне використання скринінгової РОх у новонароджених поліпшило перинатальну діагностику критичних ВВС з 76,8% до 95%. Результати програми POLKARD 2006–2008 рр. стали підґрунтям того, що з 2010 р. РОх рекомендована Міністерством охорони здоров'я Польщі як обов'язкова складова модуля скринінгів у новонароджених [6].

В Україні масштабні дослідження з використанням скринінгової РОх не проводилися, але в клінічному протоколі з акушерської допомоги «Ведення вагітності та пологів у вагітних із пренатально встановленими вродженими вадами серця плода» від 01.10.2012 р. зазначається, що при підтвердженні або підозрі на ВВС вагітна скеровується у акредитований заклад охорони здоров'я з кардіохірургії для підтвердження діагнозу, а діагностика ВВС у новонародженого без пренатально підтвердженого діагнозу має проводитися із застосуванням РОх та фізикальних методів дослідження. Отже, якщо ультразвукове дослідження плода не вказує на ВВС, а дитина при народженні є асимптоматичною, то в даній ситуації лікар не зобов'язаний проводити скринінг, і новонароджений може бути виписаний до розвитку симптомів декомпенсації серцевої діяльності, що значно знизить його шанси на виживання.

Висока специфічність, технічна доступність та економічна ефективність методу дає змогу все ширше використовувати скринінгову РОх у країнах із низьким економічним розвитком. У дослідженні Jawin V. 2015 р. у Малайзії взяли участь 5247 дітей, середній вік новонароджених, що піддавались скринінгу, становив 20 год. Дослідники вказують на високу специфічність методу для критичних ВВС, що сягає 99%, та на його переваги над фізикальними методами дослідження. У двох новонароджених із нормальними результатами пренатальної ЕКГ діагноз критичної вади серця встановлений лише за допомогою вимірювання сатурації під час скринінгу [4].

Kumar R. та ін. обстежили 2000 дітей в Індії і відмічають, що, незважаючи на високу специфічність методу, проблема пропущених діагнозів критичних ВВС у цьому регіоні залишається дуже гострою, оскільки близько 60% пологів у даній популяції відбуваються в домашніх умовах [9].

Основа вартості програми скринінгової РОх становлять витрати на робочий час персоналу, який відповідає за дослідження, відслідковування та фіксацію результатів, комунікацію з батьками дитини і витрати на закупівлю обладнання та витратні матеріали, а також видатки, пов'язані з верифікацією позитивного результату скринінгу та лікування. Як правило, дослідження займає менше 1 хв., проте деякі центри повідомляють, що процес може тривати близько 5 хв. з урахуванням часу спілкування з батьками [13].

У більшості опублікованих досліджень вартість одного скринінгу коливається від 5\$ і менше на одну

дитину до 10\$ [15]. Дослідники зі Швеції зазначають, що економія для системи охорони здоров'я при попередженні одного випадку критичної ВВС сягає вартості скринінгу 2000 новонароджених [16]. Представники департаменту охорони здоров'я Великої Британії вказують, що додаткові витрати для своєчасної діагностики критичних ВВС із використанням скринінгової РОх становлять близько 10 тис. доларів і 10 млн доларів, якщо скринінг проводиться за допомогою ехокардіографії [15]. Результати скринінгової програми в Польщі POLKARD 2006–2008 рр. свідчать, що вартість одного дослідження становить 0,5 євро, а діагностика одного випадку критичної ВВС, за результатами скринінгової РОх, — 1,723 євро, що значно дешевше, ніж вартість діагностики інших метаболічних порушень або захворювань, які піддаються скринінгу в різних країнах [6].

Висновки

Скринінгова РОх сприяє поліпшенню ранньої діагностики критичних ВВС у новонароджених і має переваги над фізикальними методами дослідження, оскільки може виявити гіпоксемію в асимптоматичних дітей.

Прямі витрати на скринінг новонароджених методом РОх у сотні разів менші за вартість діагностики критичних ВВС за допомогою ехокардіографії, а попередження одного випадку критичної ВВС сягає вартості скринінгу 2000 дітей.

Висока чутливість та специфічність методу, його економічна виправданість дають змогу рекомендувати пульсоксиметрію для рутинного використання під час скринінгу новонароджених.

Досвід міжнародного використання РОх та результати подальших досліджень мають сприяти імплементації програми пульсоксиметрії для скринінгу новонароджених в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца ; ред. акад. А.Ф. Возианова / М.Ф. Зиньковский. — Киев: Книга Плюс, 2009. — 1170 с.
2. Зубов Л.А. Критические состояния при врожденных пороках сердца у новорожденных / Л.А. Зубов // Медицина неотложных состояний. — 2008. — № 4 (17). — С. 107–113.
3. Майданник В.Г. Діагностика природжених пороків серця: сучасний стан і перспективи / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 1. — С. 31–35.
4. Beyond Critical Congenital Heart Disease: Newborn Screening Using Pulse Oximetry for Neonatal Sepsis and Respiratory Diseases in a Middle-Income Country / V. Jawin , H.L. Ang, A. Omar [et al.] // PLoS One. — 2015. — Vol. 16. — doi: 10.1371/journal.pone.0137580.
5. Bholá K. Post-implementation review of pulse oximetry screening of well newborns in an Australian tertiary maternity hospital / K. Bholá, M. Kluckow, N. Evans // J. Paediatr Child Health. — 2014. — Vol. 50 (11). — P. 920–925.
6. Early screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborns in Mazovia province: xperience of the POLKARD pulse oximetry programme 2006–2008 in Poland / A. Turska-Kmieć, M. Borszewska-Kornacka, W. Blaz [et al.] // Kardiologia Polska. — 2012. — Vol. 70 (4). — P. 370–376.
7. Hoffman J. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry / J. Hoffman // Neonatology. — 2011. — Vol. 99. — P. 1–9.
8. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns / A. de-Wahl Granelli, M. Wennergren, K. Sandberg [et al.] // BMJ. — 2009. — Vol. 338. — P. 145–149.
9. Kumar R. K. Screening for congenital heart disease in India: Rationale, practical challenges, and pragmatic strategies / R. K. Kumar // Ann Pediatr Cardiol. — 2016. — Vol. 9 (2). — P. 111–114.
10. Nadas A.S. Hypoxemia / A.S. Nadas, D.C. Fyler // Nadas's pediatric cardiology / J.F. Keane, J.E. Lock, D.C. Fyler (editors). — 2nd edition. — Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. — P. 97–101.
11. Oxygen saturation as a screening test for critical congenital heart disease: a preliminary study / T.R. Hoke, P.K. Donohue, P.K. Bawa [et al.] // Pediatr. Cardiol. — 2002. — Vol. 23. — P. 403–409.
12. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness / A.K. Ewer, A.T. Furnston, L.J. Middleton [et al.] // Health Technol Assess. — 2012. — Vol. 16 (2). — doi: 10.3310/hta16020
13. PulseOx Study Group. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study / A.K. Ewer, L.J. Middleton, A.T. Furnston [et al.] // Lancet. — 2011. — Vol. 378. — P. 785–794.
14. Role of pulse-oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP / W.T. Mahle, J.W. Newburger, G.P. Matherne [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 120. — P. 447–458.
15. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP / W.T. Mahle, J.W. Newburger, G.P. Matherne [et al.]; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery; Committee on Fetus and Newborn // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124 (2). — P. 823–836.
16. Strategies for Implementing Screening for Critical Congenital Heart Disease / Alex R. Kemper, William T. Mahle, Gerard R. Martin [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 128 (5). — P. 1259–1267.

Диагностические и фармакоэкономические преимущества скрининговой пульсоксиметрии при обследовании новорожденных с критическими врожденными пороками сердца**В.М. Дудник, О.А. Зборовская**

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Критические врожденные пороки сердца при несвоевременной диагностике приводят к фатальным последствиям в периоде новорожденности. Большинство критических аномалий сердца не имеют клинических проявлений в первые дни жизни, а политика ранней выписки из родильных домов способствует тому, что манифестация симптомов декомпенсации сердечной деятельности может произойти вне лечебного учреждения, что значительно снижает шансы детей на выживание. Именно поэтому возникает потребность в диагностических методах, удовлетворяющих критерии скринингового теста и дополняющих существующие методы раннего выявления критических врожденных пороков сердца у новорожденных. В статье обобщены современные данные об использовании метода скрининговой пульсоксиметрии в медицинской практике различных стран мира, а также ее диагностические и фармакоэкономические преимущества при обследовании новорожденных с критическими врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: критические врожденные пороки сердца, скрининговая пульсоксиметрия, дети.**Diagnosical and pharmacoeconomical prevalence of the screening pulseoxymetry in newborns with critical heart defects****V.M. Dudnyk, O.O. Zborovska**

M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Critical heart defects in case of late diagnostic lead to fatal results in newborn period. Most of the critical heart abnormalities don't have clinical presentation within first days of life, and tendency of early leaving of the delivery house influence on manifestation of the symptoms of the heart failure can be occurred out of the hospital, that sharply decrease prognosis for the survive. That is why we have a need of the diagnostic methods that supports criteria of the screening test and add present methods of the early diagnostic of the critical heart defects in newborns. In the article we presented modern data of the method of screening pulseoxymetry in medicine through over the world and its diagnostically and pharmacoeconomically prevalence while the investigation of the newborns with critical heart defects.

Key words: critical congenital heart defects, screening pulseoxymetry, newborns.**Сведения об авторах:****Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 56-08-19.

Зборовская Ольга Александровна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 56-08-19.

Статья поступила в редакцию 31.10.2016 г.

НОВОСТИ**Нейробиологи: беременность изменяет мозг матери на два года**

МРТ показала, как с течением беременности уменьшается объем серого вещества будущей матери. Возможно, таким образом организм готовится удовлетворять потребности ребенка.

Исследование продолжалось более пяти лет. В нем приняли участие 25 впервые забеременевших и 20 ни разу не беременевших женщин, а также их партнеры. Результаты сканирования мозга показали четкое различие между будущими матерями и остальными участниками исследования: у первых наблюдалось сокращение серого вещества в медиальной фронтальной и задней теменной коре, а также в префронтальной и височной. Эти области мозга отвечают за чувство эмпатии, способность к пониманию других и прочие социальные процессы. Изменения сохранялись в течение двух лет после беременности.

«Эти изменения могут отражать, по крайней мере частично, механизм синаптического прунинга, — отмечает психолог Эльзелин Хокзема из Барселонского автономного университета в Испании, — когда слабые синапсы устраняются, формируя более эффективные и специализированные нейронные сети». Потеря объема серого вещества не связана с негативными последствиями — ни у одной из беременных участниц не было проблем с памятью и другими когнитивными функциями.

Результаты исследования были опубликованы в журнале Nature Neuroscience.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.34-007.274-089:616.341

О.К. Слепов, І.Ю. Гордiєнко, М.Ю. Мигур, О.М. Тарапурова,
О.П. Пономаренко, В.П. Сорока, О.В. Маркевич

Етапна хiрургiчна корекцiя гастрошизису з вираженою висцero-абдоминальною диспропорцiєю, ускладненого мембранозною обструкцiєю тонкої кишки

ДУ «Інститут педiатрiї, акушерства i гiнекологiї НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):55-59; doi 10.15574/PP.2016.68.55

У статтi запропоновано тактику та стратегiю хiрургiчного лiкування гастрошизису з вираженою висцero-абдоминальною диспропорцiєю, ускладненого мембранозною обструкцiєю тонкої кишки. Ця тактика є ефективною i може бути застосована у випадку дiагностованої атрезiї голодної кишки першого типу та гастрошизису з вираженою висцero-абдоминальною диспропорцiєю.

Ключові слова: гастрошизис, мембрана голодної кишки, хiрургiчне лiкування, новонароджена дитина.

Вступ

Гастрошизис, ускладнений інтестинальною атрезією, спостерігається у 4,5–12,6% випадків [1, 3, 4]. З них у 80% вона відмічається в єюно-ілеальному сегменті [1]. Асоціація гастрошизису та кишкової атрезії зазвичай добре діагностується, проте при народженні діагноз атрезії часто є сумнівним [3]. У близько 12% випадків діагноз атрезії не встановлюється при проведенні первинного оперативного втручання [1]. Ідеальна модель лікування такої асоціації природжених вад дотепер не встановлена [3]. У літературі описані різні підходи до оперативного лікування цих дітей: дискутуються питання підходів до пластики передньої черевної стінки, термінів створення кишкових анастомозів, застосування кишкових стом [3]. Тяжкість цих природжених вад може бути різною, тому тактика і стратегія хірургічного лікування, а також можливість створення первинного анастомозу кишечнику мають розглядатись індивідуально для кожного клінічного випадку [1, 7].

Клінічний випадок. Новонароджена дівчинка К. знаходилась на лікуванні у відділенні хірургічної корекції вад розвитку в дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» з приводу гастрошизису, ускладненого мембранозною обструкцією тонкої кишки.

У терміні 21 тиждень гестації у відділенні медицини плода інституту після проведення пренатального ультразвукового дослідження (УЗД) діагностовано дефект передньої черевної стінки та встановлено діагноз гастрошизису. У ході дослідження виявлено, що через дефект передньої черевної стінки, діаметром 10,5 мм, в амніотичну рідину виходив конгломерат розміром 44x18x25 мм, який складався з петель тонкої та товстої кишки. Діаметр петель кишечнику — в межах 4–10 мм, а товщина його стінок — 1–1,5 мм. Шлунок, розміром 17x5 мм, зміщений у напрямку дефекту. Виявлено наявність висцero-абдоминальної диспропорції (індекс — 0,63). Розрахункова маса плода — 332 г (± 33 г). Відмічено зменшення кількості навколоплідних вод із великою кількістю ехопозитивної суміші, що свідчить про внутрішньоутробне інфікування на тлі маловоддя (амніотичний індекс (АІ) — 80). На наступному, плановому, пренатальному УЗД плода в терміні 30–31 тиждень гестації виявлено збільшення розмірів дефекту передньої черевної стінки до 28 мм, конгломерату евентрованого кишечнику — до 52x34x50 мм, діаметру петель кишечнику — до 7–11 мм, товщини кишкових стінок — до 0,9–2,5 мм. Відмічено подальше змі-

щення шлунка в бік дефекту, його розміри — 41x20 мм. Установлено збільшення ступеня висцero-абдоминальної диспропорції (індекс — 0,56). Розрахункова маса плода — 1246 г (± 124 г), що свідчить про синдром затримки розвитку плода першого ступеня. Навколоплідні води, надалі, містили велику кількість ехопозитивної суміші на тлі подальшого перебігу, та посилення, маловоддя (АІ — 96). Останнє, динамічне, пренатальне УЗД плода проведено в терміні 35 тижнів гестації. Діагностовано збільшення розміру дефекту передньої черевної стінки до 36 мм, конгломерату евентрованого кишечнику — до 76x82x56 мм, діаметру петель кишечнику — до 9–26 мм, товщини кишкових стінок — до 3,5–4,7 мм (рис. 1). Шлунок зміщений у напрямку дефекту, розмір — 33x15 мм. Виявлено виражену висцero-абдоминальну диспропорцію (індекс — 0,55). Розрахункова маса плода — 2222 г (± 222 г), відмічено подальшу персистенцію синдрому затримки розвитку плода на тлі прогресування маловоддя (АІ — 75). У зв'язку зі збільшенням діаметру петель евентрованого кишечнику запідозрено часткову кишкову непрохідність. Вагітну госпіталізовано до акушерських клінік інституту для динамічного спостереження, подальшого проведення родорозршення та хірургічної корекції вади новонародженої дитини.

Недоношена дівчинка народилась в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» шляхом операції кесаревого розтину в терміні 36–37 тижнів гестації, від III вагітності (I вагітність — пологи (2500 г), II вагітність — завмирання плоду в терміні 6 тижнів гестації), II пологів, у стані асфіксії помірного ступеня, з масою при народженні 2290 г, оцінкою за шкалою Апгар 5/5 балів.

Після народження стан дитини розцінено як тяжкий. Відмічено ціанотичність шкірних покривів, пригнічення фізіологічних рефлексів і зниження м'язового тону. Після санації верхніх дихальних шляхів дитина не закричала. Показники гемодинаміки були стабільними. На передній черевній стінці, справа від пупка, виявлено наскрізний дефект 4,0x3,5 см, через останній, за межі черевної порожнини евентровані помірно розширені петлі тонкого та товстого кишечнику, темно-фіолетового кольору, хрящоподібної щільності, місцями вкриті фібрином (рис. 2). У пологовій залі проведено інтубацію трахеї, встановлено зонд у шлунок та периферичний венозний катетер, знеболення дитини та введено «фітоменадіон». Відмічено відходження меконію. В умовах транспортного



Рис. 1. Пренатальне ультразвукографічне дослідження плода в терміні 35 тижнів гестації



Рис. 2. Зовнішній вигляд дитини К. після народження



Рис. 3. Вигляд евертованих органів дитини К. перед їх зануренням у черевну порожнину. Введення в корінь загальної брижі тонкої і товстої кишків 0,25% розчину новокаїну

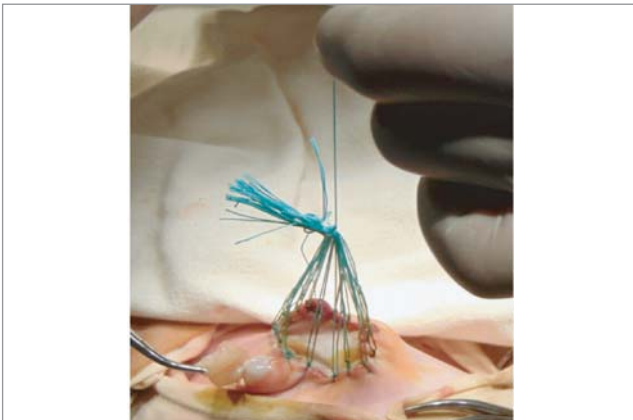


Рис. 4. Тракція передньої черевної стінки за «шви-трималки»



Рис. 5. Завершена пластика передньої черевної стінки; сформоване пупкове кільце



Рис. 6. Рентгенографія органів черевної порожнини на 16-ту добу життя



Рис. 7. Рентгенографія органів черевної порожнини дитини К., 21-ша доба життя

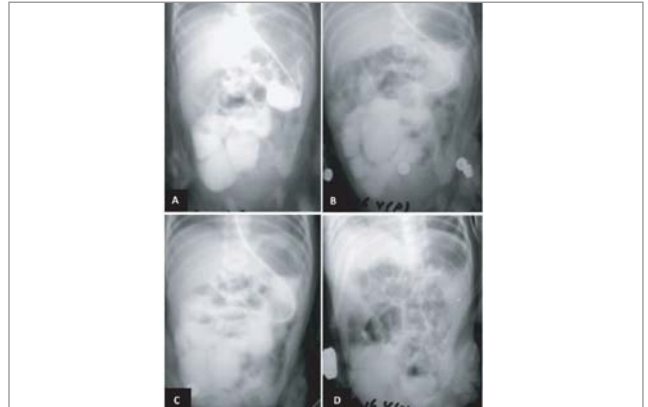


Рис. 8. Пасаж по шлунково-кишковому тракту: А - через 10 хв. після введення контрасту; В — через 40 хв.; С — через 1,5 год.; D — через 3 год.



Рис. 9. Мембранозна обструкція голодної кишки



Рис. 10. Вигляд єюно-єюноанастомозу після проведення ромбовидної пластики голодної кишки

кювезу з пологової зали дитину транспортовано у заздалегідь підготовану операційну дитячих клінік.

Через 15 хвилин після народження, за розробленою нами методикою «хірургія перших хвилин» [1], проведено оперативне лікування дитини: занурення евентрованих органів у червну порожнину, формування пупкового кільця, пластику передньої черевної стінки із застосуванням тутопласт-перикарда (хірург — проф. Слепов О.К.).

Особливості операції: справа від пупка виявлено наскрізний дефект передньої черевної стінки — 4,0x3,5 см, через який евентровані петлі тонкої та товстої кишок на спільній брижі. Вони були рівномірно розширені до 2–3 см у діаметрі, подекуди вкриті жовто-зеленим фібрином, хрящоподібної щільності (рис. 3). Сформовано пупкове кільце. Дефект розширено вниз та вгору на 1,5 см. Після введення в корінь брижі 0,25% розчину новокаїну (3,0 мл) проведено поступове занурення евентрованих органів у червну порожнину. У зв'язку з вираженою вісцеро-абдомінальною диспропорцією проведено комбіновану пластику передньої черевної стінки із застосуванням заплати з тутопласт-перикарда. По краях дефекту залишено довгі «трималки» для проведення тракції передньої черевної стінки в післяопераційному періоді (рис. 4).

У післяопераційному періоді проведено тракцію передньої черевної стінки з метою збільшення об'єму черевної порожнини. Надалі здійснено штучну вентиляцію легень у режимі SIMV з концентрацією кисню на рівні 30%. Показники гемодинаміки залишались стабільними. Виявлено помірне здуття живота, в'ялу перистальтику. Дитина не годувалась, назогастральний зонд промивався фізіологічним розчином NaCl, спостерігалось тривале виділення стазу із шлунка, зеленого кольору, до 80 мл/добу. Відходження меконію відбувалось малими порціями, після постановки очисних клізм, починаючи з 2-ї доби після операції

На 8-му добу життя проведено видалення тутопласт-перикарду та пластику передньої черевної стінки місцевими тканинами з формуванням мінімальної вентральної грижі (хірург — проф. Слепов О.К.).

Особливості операції: після знаття «швів-трималок» проведено видалення заплати з тутопласт-перикарда. Виявлено дефект апоневрозу 3,0 см у діаметрі. Здійснено пластику передньої черевної стінки місцевими тканинами з формуванням мінімальної вентральної грижі, після «освіження» країв рани (рис. 5).

Дитину екстубовано та переведено на самостійне дихання з дотацією зволоженого кисню на 2-гу добу після операції, а з 4-ї доби — на самостійне дихання. На 11-ту добу життя, після проведення очисної клізми, відійшла слизова пробка, а згодом відмічались випорожнення темно-зеленого кольору у великій кількості. Надалі спостерігалась дефекація малим об'ємом, помірне здуття живота. Кількість стазу поступово зменшувалась, у зв'язку з чим розпочато ентеральне харчування гідролізованою харчовою сумішшю в розведенні 1:90. Активне розгодовування дитини було неможливим через збільшення кількості стазу при годування дитини об'ємом, більшим за 15,0 мл, що супроводжувалось здуттям живота та неспокоєм дитини. При цьому чіткі рентгенологічні патологічні зміни, характерні для кишкової непрохідності, не спостерігались (рис. 6).

Кількість стазу сягала 90,0 мл/добу (застійний, зеленого кольору з домішками «згорнутої» харчової суміші). Після проведення рентгенографії органів черевної порожнини на 21-ту добу життя виявлено рівні рідини в правих відділах черевної порожнини (рис. 7).

У зв'язку з наявністю ознак часткової кишкової непрохідності вирішено провести пасаж контрастної речовини по шлунково-кишковому тракту. За даними пасажу виявлено збільшення просвіту тонкої кишки, дуодено-гастральний рефлюкс (через 30 хв. після введення контрасту) та множинні рівні рідини у верхніх відділах шлунково-кишковому тракту (через 1,5 год. та 3 год. після початку дослідження) (рис. 8).

Після підтвердження часткової кишкової непрохідності, на 24-ту добу життя проведено оперативне лікування: лапаротомію, вісцероліз, видалення мембрани голодної кишки, ромбовидну пластику голодної кишки (хірург — проф. Слепов О.К.).

Особливості операції: при ревізії виявлено виражений злуковий процес у черевній порожнині, ділянку різкого звуження голодної кишки до 0,7 см у діаметрі, з передстенотичним її розширенням до 2,5 см у діаметрі, яке простежувалось до зв'язки Трейца (рис. 9). Після проведення поздовжнього розсічення голодної кишки над місцем звуження, на 2,0 см дистальніше та проксимальніше останнього, виявлено мембрану голодної кишки; останню поетапно видалено, з накладанням швів на слизову оболонку і проведенням ромбовидної пластики голодної кишки. При перевірці прохідності анастомозу остання виявилась нормальною (анастомоз легко пропускає кишковий вміст), (рис. 10).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Кількість стазу поступово зменшувалась, проводилось розгодовування дитини. Прибавка у масі тіла фізіологічна. На другому етапі виходжування дитину переведено до обласної дитячої лікарні за місцем проживання. Тривалість госпіталізації становила 36 діб. При контрольному огляді в 4 місяці дитина почувалася добре, фізичний розвиток відповідав її віку. Ефект від етапних хірургічних операцій добрий.

Дискусія. Гастрошизис — одна з найтяжчих вад розвитку у новонароджених, яка являє собою внутрішньоутробну евентрацію органів черевної порожнини за межі передньої черевної стінки в амніотичну рідину через наскрізний дефект передньої черевної стінки [1, 6, 8]. Розрізняють гастрошизис простий, при якому вада ізольована, і складний, або ускладнений, у разі наявності асоційованої (їх) вади (вад) розвитку або внутрішньоутробно набутої патології [8]. Супутні вади розвитку при гастрошизисі зустрічаються від 8,7% до 31% [8]. Природжена обструкція тонкої кишки є вадою розвитку, яка характеризується повним або частковим порушенням прохідності тонкої кишки, вона може бути представленою атрезією або стенозом [6]. Стеноз тонкої кишки відрізняється від атрезії тим, що він є локальним звуженням просвіту тонкої кишки без переривання цілісності її стінки та брижі. У ділянці стенозу виявляється короткий, звужений, дещо ригідний (ущільнений) сегмент тонкої кишки з різко звуженим просвітом. Стеноз також може приймати форму I типу атрезії — мембранозної форми атрезії [6]. При першому типі єюно-ілеальної атрезії кишкова непрохідність виникає внаслідок формування цільної або перфорованої мембрани, яка формується зі слизової та підслизової оболонок. При цьому м'язова та серозні оболонки залишаються не зміненими. При макроскопічному дослідженні цілісність кишкового та його брижі є непорушеними. Проте проксимальний відділ кишки є розширеним, тоді як дистальний — звуженим. Підвищення внутрішньокішкового тиску в проксимальному відділі атрезованої тонкої кишки призводить до вип'ячування мембрани в дистальні її відділи, що ство-

рює ефект «вітрила». Як і при стенозі, при I типі атрезії, довжина тонкої кишки залишається нормальною [6].

Гастрошизис, ускладнений інтестинальною атрезією, спостерігається у 4,5–12,6% випадків [1, 3, 4]. У 80% випадків атрезія при гастрошизисі спостерігається в єюно-ілеальному сегменті [1]. Деякі дослідники вважають, що інтестинальна атрезія при гастрошизисі впливає на рівень захворюваності та смертності, натомість інші доповідають про рівень виживання дітей з гастрошизисом, ускладненим інтестинальною атрезією, — 80%, що не суттєво відрізняється від рівня виживання дітей з ізольованими формами гастрошизису [1]. Результати лікування дітей з гастрошизисом, асоційованим із атрезією кишечника, покращились за останні роки [1, 7]. Тяжкість цих природжених вад може бути різною, тому тактика та стратегія хірургічного лікування, а також можливість створення первинного анастомозу кишечника, слід розглядати індивідуально для кожного клінічного випадку [1, 7].

Асоціація гастрошизису та кишкової атрезії, зазвичай, добре діагностується, проте при народженні діагноз атрезії часто є сумнівним [3]. Рентгенографія — основний метод діагностики кишкової непрохідності [6]. Клінічна та рентгенологічна картина єюно-ілеального стенозу залежить від рівня та ступеня стенозу, тому діагноз може бути не установленим роками [6]. У близько 12% випадків діагноз атрезії не установлюється при проведенні первинного оперативного втручання [1]. Важливу роль відіграє пренатальна діагностика. Шляхом проведення пренатального УЗД плода можна установити характер вади, ступінь вираженості патологічних відхилень, наявність ускладнень основного захворювання та супутніх вад розвитку [2]. При виявленні на пренатальних УЗД спіралевидної конфігурації кишечника слід запідозрити внутрішньоутробний заворот кишечника. У такому разі необхідно підтвердити наявність кровопостачання евентрованого кишечника шляхом проведення доплерівського ультрасонографічного дослідження. У разі підтвердження нормального кровообігу в кишечнику вагітність може бути пролонгованою [2].

У нашого пацієнта діагноз був установлений після проведення пренатального УЗД плода в терміні 21 тижня гестації і надалі виконані УЗД плода в динаміці, у термінах 30–31 та 35 тижнів гестації. Розміри дефекту, конгломерату евентрованого кишечника, діаметру кишкових петель та товщини їх стінок збільшувались зі збільшенням терміну гестації. Починаючи з 21-го тижня внутрішньоутробного розвитку відмічалась вісцero-абдомінальна диспропорція та маловоддя, що прогресувало в динаміці, проте ознаки синдрому затримку внутрішньоутробного росту плода були виявлені лише в терміні 30–31 тижнів гестації. Ступінь затримку внутрішньоутробного росту плода не змінювався, незважаючи на прогресування маловоддя, на відміну від ступеня вісцero-абдомінальної диспропорції, яка прогресувала, і стала найбільш вираженою в терміні 35 тижнів гестації.

В описаному нами випадку підозра на наявність часткової кишкової непрохідності з'явилась лише після проведення пренатального ультрасонографічного дослідження в терміні 35 тижнів гестації, коли виявлена наявність розширених до 26 мм у діаметрі петель евентрованого кишечника (рис. 1). Ознаки порушення життєздатності кишкових петель не виявлені. Незважаючи на отримані дані пренатального УЗД, при проведенні первинного оперативного лікування, явні ознаки атрезії кишечника не виявлені: петлі кишечника приблизно однакового діаметру, локальні звуження та переривання цілісності

кишечнику не виявлені (рис. 3). До 21-ї доби життя наявність атрезії кишечника була сумнівною. Очевидно, що ступінь звуження та прохідність мембрани були достатніми для забезпечення часткової прохідності кишечника і не викликали характерних для кишкової непрохідності патолофізіологічних та рентгенологічних змін. Водночас, вони викликали затримку фізичного розвитку дитини (дитина не набирала вагу), а діагноз був встановлений лише при збільшенні об'єму харчування до 15,0 мл.

Ідеальна модель лікування такої асоціації природжених вад досі не встановлена [3]. У літературі описані різні підходи до оперативного лікування цих дітей, дискутуються питання підходів до пластики передньої черевної стінки, термінів створення кишкових анастомозів, застосування кишкових кінцевих, розвантажувальних та катетерних стом [3]. Протипоказаннями до створення первинного кишкового анастомозу при гастрошизисі вважаються розширення кишки з її набряком, фібринозні нашарування та малий об'єм черевної порожнини [2]. Первинний анастомоз може бути накладений при відсутності фібринозних нашарувань [1].

Дистальні атрезії при народженні більш очевидні, часто ускладнені перфорацією або некрозом, тому більш доцільним є раннє виведення ентеростом [3]. Натомість, при проксимальних інтестинальних атрезіях безпечним та задовільним способом лікування вважається відтермінований первинний анастомоз [3]. Після проведення останніх досліджень спостерігались кращі результати лікування дітей з гастрошизисом та супутньою інтестинальною атрезією в тих випадках, де застосовувалося вторинне накладання анастомозу після ентеростомії або відтерміноване первинне накладання анастомозу, порівняно з дітьми, яким проводилося первинне створення анастомозу. Серед них спостерігалася більша кількість ускладнень [1]. Незважаючи на те, що відтерміноване створення анастомозу, після декомпресії кишечника та проведення парентерального харчування, є більш надійним, воно не може застосовуватися при атрезії товстої кишки, некротичному ентероколіті та ускладненій атрезії [1].

При лікуванні дітей з гастрошизисом із супутньою кишковою обструкцією описані такі ускладнення: мальабсорбція, сепсис, некротичний ентероколіт, перфорація та некроз кишечника, супутня обструкція дистальних щодо атрезії, відділів кишечника, синдром короткого кишечника, печінкова недостатність при проведенні повного парентерального харчування, пролапс/стеноз стоми [3, 6, 5]. Згідно з дослідженням Phillips J.D. (2008), 43% дітей з гастрошизисом, ускладненим атрезією, мали перистальтичні розлади при достатній для життя довжині тонкої кишки (в середньому 146 см, 66–233 см), виражене розширення тонкої кишки і стаз при відсутній супутній обструкції шлунково-кишкового тракту [5]. Усі діти з перистальтичними порушеннями були оперовані (в середньому віці — 128 дб, 52–271 доба). Застосовані такі оперативні втручання: звужуюча ентеропластика (на середню довжину в 37 см, від 5 до 115 см) та виведення кінцевих стом [5]. За отриманими Phillips J.D. (2008) даними, усі діти після проведення звужуючої ентеропластики одужали (100%) [5].

У нашого пацієнта оперативне лікування з приводу обструкції тонкої кишки проводилось на 24-ту добу життя. На момент операції набряк кишечника та фібринозні нашарування були відсутніми (рис. 8). Після проведення тракції передньої черевної стінки за лігатури вісцero-абдомінальна диспропорція ліквідована. Зважаю-

чи на це, вирішено створити анастомоз тонкої кишки. При формуванні кишкових анастомозів, за даними літератури, автори надавали перевагу створенню анастомозів «кінцев-у-кінцев» після проведення необхідної резекції проксимального та дистального кінця атрезованої кишки, а у випадках стенозів — рекомендували резекцію стенозованої ділянки кишки з наступним створенням анастомозу [1, 3, 6]. Зважаючи на те, що при розкритті просвіту кишки виявлений I тип атрезії (перфоровану мембрану), було вирішено провести ромбовидну пластику тонкої кишки з видаленням мембрани та створенням анастомозу голодної кишки. Відношення діаметрів привідної та відвідної кишки становило 1:3, звужуюча ентеропла-

стика не проводилась, беручи до уваги те, що в дитини спостерігалась регулярна самостійна дефекація малими порціями, що свідчило про задовільну функціональну активність проксимального по відношенню до атрезії кишечника. Після застосованої нами оперативної техніки ускладнення і повторне виникнення кишкової непрохідності не спостерігалися.

При гастрошизисі, ускладненому супутньою обструкцією тонкої кишки, середня тривалість госпіталізації зростає практично удвічі. У таких дітей пізніше розпочинається ентеральне харчування, частіше спостерігається злукова хвороба черевної порожнини, проте наведена комбінація вад, за даними літератури, не збільшує смертність [1].

ЛІТЕРАТУРА

1. Слепов О.К. Результаты «хирургии первых минут» при лечении гастрошизиса / О.К. Слепов, Н.И. Грасюкова, В.Л. Весельский // Перинатология та педіатрія. — 2014. — № 4. — С. 18—23.
2. Catheter enterostomy and patch repair of the abdominal wall for gastroschisis with intestinal atresia: report of a case / K. Ohno, T. Nakamura, T. Azuma [et al.] // Surg. Today. — 2009. — № 39 (8). — P. 725—727.
3. Fleet M.S. Intestinal atresia with gastroschisis: a selective approach to management / M.S. Fleet, M.N. de la Hunt // J. Pediatr. Surg. — 2000. — № 35. — P. 1323—1325.
4. Gastroschisis in the United States 1988—2003: analysis and risk categorization of 4344 patients / F. Abdullah, M.A. Arnold, R. Nabaweesi [et al.] // J. Perinatol. — 2007. — № 27. — P. 50—55.
5. Gastroschisis, atresia, dysmotility: surgical treatment strategies for a distinct clinical entity / J.D. Phillips, M.V. Raval, C. Redden [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2008. — № 43(12). — P. 2208—2212.
6. George W. Holcomb III M.D. Ashcraft's Pediatric Surgery / George W. Holcomb III MD, J. Patrick Murphy M.D.; Daniel J. Ostlie M.D. — 6th ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. — 1040 p.
7. Hoehner J.C. Management of gastroschisis with concomitant jejuni-ileal atresia / J.C. Hoehner, S.H. Ein, P.C.W. Kim // J. Pediatr. Surg. — 1998. — № 33. — P. 885—888.
8. Kronfli R. Intestinal atresia in association with gastroschisis: a 26-year review / R. Kronfli, T. J. Bradnock, A. Sabharwa // Pediatr. Surg. Int. — 2010. — № 26. — P. 891—894.
9. Management of intestinal atresia in patients with gastroschisis / C.L. Snyder, K.A. Miller, R.J. Sharp [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2001. — № 36. — P. 1542—1545.

Этапная хирургическая коррекция гастрошизиса с выраженной висцеро-абдоминальной диспропорцией, осложненного мембранозной обструкцией тонкой кишки

А.К. Слепов, И.Ю. Гордиенко, М.Ю. Мигур, Е.Н. Тарাপурова, А.П. Пономаренко, В.П. Сорока, Е.В. Маркевич

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

В статье предложена тактика и стратегия хирургического лечения гастрошизиса с выраженной висцеро-абдоминальной диспропорцией, осложненного мембранозной обструкцией тонкой кишки. Данная тактика является эффективной и может быть применена в случае диагностированной атрезии голодной кишки первого типа и гастрошизиса с выраженной висцеро-абдоминальной диспропорцией.

Ключевые слова: гастрошизис, мембрана голодной кишки, хирургическое лечение, новорожденный ребенок.

Staged surgical management of gastroschisis with severe viscero-abdominal disproportion complicated by membranous intestinal obstruction

O. Slepov, I. Gordienko, M. Migur, H. Tarapurova, O. Ponomarenko, V. Soroka, H. Markevich

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

Introduction. Incidence of gastroschisis (GS) complicated by intestinal atresia is 4.5–12.6 % of cases [1,2,3]. 80% of this obstructions are observed in jejunoileal segment [1]. Association of GS with intestinal atresia (GIA) is usually diagnosed well, but at birth, diagnosis of atresia is often controversial [2]. There is misdiagnosis of atresia during the initial surgery in about 12 % of cases [1]. The ideal treatment model of GIA had not already been set [2]. Different surgical approaches were described in literature: abdominal closure modalities, terms of intestinal anastomoses creation and intestinal stomas formation remain outstanding issues [2]. The severity of congenital defects may vary thus the tactics and strategy of surgical management as well as the ability to create primary intestinal anastomosis should be considered individually [1,6].

Clinical case. GS with severe viscero-abdominal disproportion (VAD) in fetus was diagnosed prenatally by ultrasonography (US) at 21 week of gestation. Prenatal US follow-up monitoring and examinations were conducted. The presence of concomitant intestinal obstruction was suspected at 35 week of gestation. Regarding diagnosed malformations, according to developed in our clinic "First Minutes Surgery" tactics, operation was performed in 15 minutes after birth [9]. During the initial surgery intestinal obstruction was not confirmed. Staged surgical management of GS was conducted. Intestinal obstruction was diagnosed and confirmed by radiography only after 21 days of age, after increasing of oral intakes volume to 15.0 ml. Jejunal web was found on surgery. Following web removal diamond-shaped anastomosis was created. During post-op period the recurrence of intestinal obstruction was not observed, full enteral nutrition was reached. The good outcome after exhibited surgical management was achieved.

Conclusions. The proposed strategy and tactics of surgical management found to be effective and can be applied in the case of GS with severe VAD complicated by jejunal atresia type I.

Key words: gastroschisis, jejunal web, surgical management, newborn baby.

Сведения об авторах:

Слепов Алексей Константинович — засл. врач Украины, д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Гордиенко Ирина Юрьевна — д.мед.н., проф., руководитель отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Мигур Михаил Юрьевич — н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Тарাপурова Елена Николаевна — к.мед.н., вед.н.с. отделения медицины плода ДУ «Институт педиатрии, акушерства та гинекології НАМН України», «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Пonomаренко Алексей Петрович — к.мед.н., зав. отделения торако-абдоминальной хирургии пороков развития у новорожденных и детей разных возрастных групп с патологиями урогинекологии; н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Сорока Василий Петрович — засл. врач Украины, к.мед.н., вед.н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Маркевич Елена Валентиновна — врач анестезиолог детского отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 16.11.2016 г.

О.С. Яблонь, О.Г. Мазур

Епідермальний фактор росту у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):60-62; doi 10.15574/PP.2016.68.60

Мета — визначити вміст епідермального фактора росту в сироватці крові у дітей із затяжними жовтяницями та його вплив на тривалість гіпербілірубінемії.

Пацієнти та методи. Під спостереженням знаходилися 50 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених, серед них було 27 хлопчиків і 23 дівчинки. Групу порівняння становили 12 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених — 7 хлопчиків і 5 дівчаток. Усі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

Результати. Усі діти народилися доношеними, середній термін гестації в основній групі дітей становив $39 \pm 0,14$ тижнів, у групі порівняння — $39 \pm 0,25$ тижнів ($p > 0,05$). При біохімічному дослідженні крові у дітей основної групи і групи порівняння відмічалось підвищення рівня загальнобілірубіну сироватки крові за рахунок його непрямой фракції: середнє значення загального білірубіну сироватки крові в дітей основної групи становило $280,96 \pm 10$ мкмоль/л; у групі порівняння показник загального білірубіну сироватки крові був достовірно нижчим — $184,7 \pm 6,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При визначенні епідермального фактора росту в сироватці крові дітей основної групи спостерігалось підвищення вмісту останнього у 2 рази порівняно з групою порівняння: $393,9$ [241–572] нг/мл та $188,8$ [76,3–243] нг/мл ($p < 0,05$). Проведено аналіз вмісту епідермального фактора росту в сироватці крові у дітей залежно від тривалості жовтяниці. Так, у дітей із тривалістю жовтяниці понад 1 місяць показники епідермального фактора росту сироватки крові були на 59% більшими порівняно з дітьми із тривалістю жовтяниці менше 1 місяця — відповідно $494,6 \pm 49,7$ нг/мл і $355,8 \pm 39,7$ нг/мл ($p < 0,05$).

Висновки. У дітей із затяжною жовтяницею новонароджених вміст епідермального фактору росту в сироватці крові становив $393,9$ [241–572] нг/мл, що у 2 рази перевищувало показник дітей із фізіологічною жовтяницею. Встановлено залежність показника епідермального фактору росту від тривалості жовтяниці: найвищі його значення спостерігалися в дітей із тривалістю жовтяниці понад 1 місяць.

Ключові слова: затяжна жовтяниця, епідермальний фактор росту, білірубін, новонароджені.

Вступ

Причини появи жовтяниці грудного молока (ЖГМ) у значної кількості дітей залишаються відкритим питанням багатьох досліджень у зарубіжній і вітчизняній медицині.

Жовтяниця грудного молока була вперше описана в 1963 р. Аріасом. Проте за останні 50 років конкретних причин розвитку ЖГМ не встановлено. Доведено, що ЖГМ можуть викликати наявність метаболіту прогестерону (прегнан-3-альфа 20-бета-діол), який пригнічує ензимну активність глюкуронілтрансферази; підвищена концентрація в молоці поліненасичених жирних кислот, і/або бета-глюкуронідази, які призводять до підвищення ентерогепатичної циркуляції і пізнього заселення кишки нормальною мікрофлорою [2, 3, 10].

Нещодавні дослідження зарубіжних і вітчизняних авторів показали, що на затяжний перебіг ЖГМ може впливати підвищений вміст альфа-фетопротейну (АФП) сироватки крові. Середні показники АФП у сироватці крові дітей із ЖГМ були значно вищими і зниження вмісту АФП сироватки крові у дітей із ЖГМ було повільнішим, ніж у здорових дітей, які також знаходилися на грудному вигодовуванні. У дітей із найбільш тривалим перебігом жовтяниці спостерігався максимальний показник АФП сироватки крові, що свідчило про роль пошкодження гепатоцитів у генезі затяжної жовтяниці новонароджених [1, 4, 9, 11, 13].

Одним із факторів, який знаходиться в грудному молоці і може впливати на затяжний перебіг ЖГМ, є епідермальний фактор росту (ЕФР). Відомо, що ЕФР у новонародженої дитини є життєво важливим для адаптації після народження. ЕФР відповідає за ріст, проліферацію і формування травного тракту за допомогою рецепторів, які знаходяться на базолатеральній мембрані травного тракту. ЕФР складається з 53 амінокислот із трьома дисульфідними зв'язками і є головним мітогеном, що стимулює клітинний поділ. ЕФР присутній у крові, амніотичній рідині, слині, молоці, сечі, а також виявлений

у виділеннях із дихальних шляхів і травного тракту [7, 8, 12].

Опубліковано дані, що в дітей із ЖГМ спостерігається підвищення вмісту ЕФР у сироватці крові і материнському молоці. Проте не з'ясовані конкретні механізми, що можуть призводити до затяжного перебігу ЖГМ. До можливих належать послаблення моторики кишечника, підвищення абсорбції та активації транспорту білірубіну в результаті підвищення ЕФР [5, 6, 14].

Мета дослідження — визначити вміст ЕФР у сироватці крові в дітей із затяжними жовтяницями та його вплив на тривалість гіпербілірубінемії.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 50 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених, серед них було 27 хлопчиків і 23 дівчинки. Групу порівняння становили 12 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених — 7 хлопчиків і 5 дівчаток. Усі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

Критеріями включення в дослідження були: тривалість жовтяничного забарвлення довше 14 діб, гестаційний вік 37–40 тижнів, вага при народженні > 2500 г. Критеріями виключення були: гемолітична хвороба новонароджених; кон'югаційні жовтяниці; вроджені вади розвитку гепатобіліарної системи; вроджені і набуті інфекційні захворювання.

Комплекс досліджень включав у себе клінічний огляд, лабораторні загальноклінічні та біохімічні показники крові (рівень сироваткового білірубіну і його фракції, рівень печінкових трансаміназ — АлАТ, АсАТ).

Вміст ЕФР у сироватці крові визначали імуноферментним методом ELISA з використанням «Epidermal Growth Factor» (Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd, China) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, Windows XP. Для

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею

Показник	Основна група (n=50)	Група порівняння (n=12)
Хлопчики / дівчатка	27/23	7/5
Вага, г, M±m	3288±38,6	3472±128
Зріст, см, M±m	51,2±0,4	52,5±0,6

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників групи порівняння, $p > 0,05$.

Таблиця 2

Вміст епідермального фактора росту в сироватці крові в дітей із затяжними жовтяницями

Група	ЕФР, нг/мл		
	M±m	Me	25–75-й перцентилі
Основна, n=50	425,2±33,01*	393,9	241–572
Група порівняння, n=12	174,1±28,4	188,8	76,3–243

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників групи порівняння, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Вміст епідермального фактора росту в сироватці крові в дітей залежно від тривалості жовтяниці

Тривалість затяжної жовтяниці	ЕФР, нг/мл		
	M±m	Me	25–75-й перцентилі
Понад 1 місяць	494,6±49,7*	530,2	319–647
Менше 1 місяця	355,8±39,7	313,3	221–446

Примітка: * – різниця достовірна щодо групи дітей із тривалістю жовтяниці менше 1 місяця, $p < 0,05$.

обробки результатів дослідження використовували стандартні методи математичної статистики із визначенням середньоарифметичних величин (M), стандартного відхилення (σ) і похибку середньої величини (m).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі діти народилися доношеними, середній термін гестації в основній групі дітей становив $39 \pm 0,14$ тижнів, групи порівняння – $39 \pm 0,25$ тижнів ($p > 0,05$). За антропометричними показниками діти, залучені в дослідження, суттєво не різнилися між собою (табл. 1).

ЛІТЕРАТУРА

1. Яблонь О.С. Альфа-фетопротеїн у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2016. — Т. VI, № 4 (22). — С. 53–56.
2. Alpha-fetoprotein (AFP) levels in normal children / K. Ohama, H. Nagase, K. Ogino [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. — 1997. — Vol. 7. — P. 267–269.
3. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor / A. Kumral, H. Ozkan, N. Duman [et al.] // Pediatr. Res. — 2009. — Vol. 66, № 2. — P. 218–221.
4. Breast milk jaundice: Effect of 3, 20-pregnane-3α, 20β-diol on bilirubin conjugation by human liver / B.P. Adlard, G.H. Lathe [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1970. — Vol. 45. — P. 186–189.
5. Course of epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor I (IGF-I) in mammary secretions of the goat during end-pregnancy and early lactation / M. Dehnhard, R. Claus, O. Munz [et al.] // Journal of Veterinary Medicine. — 2000. — Vol. 47. — P. 533–540.
6. Cytokines in human colostrum and neonatal jaundice / R. Golin, M. Amato, F. Favaro, D. Faggian // Pediatr. Res. — 2007. — Vol. 62. — P. 191–194.
7. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice / K. Apaydin, B. Ermis, M. Arasli [et al.] // Pediatrics International. — 2012. — Vol. 54. — P. 801–805.
8. Does breast feeding influence liver biochemistry? / M.N. Jorgensen, P. Ott, A. Juul [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37. — P. 559–565.
9. Hargreaves T. Effect of fatty acids on bilirubin conjugation / T. Hargreaves // Arch. Dis. Child. — 1973. — Vol. 48. — P. 446–450.
10. Mizejewski G.J. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states / G.L. Mizejewski // Obstet. Gynecol. Surv. — 2003. — Vol. 56. — P. 804–826.
11. Pouliot Y. Milk growth factors as health products: Some technological aspects / Y. Pouliot, S. Gauthier // International Dairy Journal. — 2006. — Vol. 16. — P. 1415–1420.
12. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3α, 20β-diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro / I.M. Arias, L.M. Gartner [et al.] // J. Clin. Invest. — 1964. — Vol. 43. — P. 2037–2047.
13. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia / R. Manganaro, L. Marseglai, C. Mami [et al.] // Early Human Development. — 2008. — Vol. 84. — P. 487–490.
14. Xiao L. Changes in epidermal growth factor concentrations in neonates with late-onset breast milk jaundice after stopping breast feeding / L. Xiao, Zhang X., Wang X. [et al.] // Chin. J. Contemp. Pediatr. — 2013. — Vol. 15. — P. 1079–1081.

Эпидермальный фактор роста у новорожденных с затяжными желтухами**О.С. Яблонь, Е.Г. Мазур**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, г. Винница, Украина

Цель — определить эпидермальный фактор роста в сыворотке крови у детей с затяжными желтухами и его влияние на длительность гипербилирубинемии.**Пациенты и методы.** Исследовано 50 детей, находившихся на стационарном лечении в Винницкой областной детской клинической больнице по поводу затяжной желтухи новорожденных, среди них было 27 мальчиков и 23 девочки. Группу сравнения составили 12 детей с физиологической желтухой новорожденных — 7 мальчиков и 5 девочек. Все дети находились на грудном вскармливании.**Результаты.** Все дети родились доношенными, средний срок гестации в основной группе детей составил $39 \pm 0,14$ недель, в группе сравнения — $39 \pm 0,25$ недель ($p > 0,05$). При биохимическом исследовании крови у детей основной группы и группы сравнения отмечалось повышение уровня общего билирубина сыворотки крови за счет его непрямой фракции: среднее значение общего билирубина сыворотки крови у детей основной группы составило $280,96 \pm 10$ мкмоль/л; в группе сравнения показатель общего билирубина сыворотки крови был достоверно ниже — $184,7 \pm 6,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При определении ЭФР в сыворотке крови детей основной группы наблюдалось повышение последнего в 2 раза по сравнению с группой сравнения $393,9$ [241–572] нг/мл и $188,8$ [76,3–243] нг/мл ($p < 0,05$). Проведен анализ содержания ЭФР в сыворотке крови у детей в зависимости от длительности желтухи. Так, у детей с длительностью желтухи более 1 месяца показатели ЭФР сыворотки крови были на 59% больше в сравнении с детьми с длительностью желтухи менее 1 месяца — соответственно $494,6 \pm 49,7$ нг/мл и $355,8 \pm 39,7$ нг/мл ($p < 0,05$).**Выводы.** У детей с затяжной желтухой новорожденных содержание эпидермального фактора роста в сыворотке крови составляло $393,9$ [241–572] нг/мл, что в 2 раза превышало показатели детей с физиологической желтухой. Установлена зависимость показателей эпидермального фактора роста от длительности желтухи: самые высокие его значения наблюдались у детей с длительностью желтухи более 1 месяца.**Ключевые слова:** затяжная желтуха, эпидермальный фактор роста, билирубин, новорожденные.**Epidermal growth factor and prolonged neonatal jaundice****O. Yablon, O. Mazur**

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Purpose — to determine content of serum epidermal growth factor in newborns with prolonged jaundice and its influence on the duration of hyperbilirubinemia.**Patients and methods.** The study included 50 children who were treated at the Vinnytsya regional children's hospital about prolonged jaundice in newborns, among them 27 boys and 23 girls. The comparison group consisted of 12 children with physiological jaundice — 7 boys and 5 girls. All children were breastfed.**Results.** All children were full term, the mean gestational age for the main group of children was $39 \pm 0,14$ weeks, the comparison group was $39 \pm 0,25$ weeks ($p > 0,05$). In the biochemical analysis of blood in children of the main group and the comparison group there was an increase in the level of total bilirubin in blood serum due to its indirect fraction: mean levels of total bilirubin in blood serum in children of the main group amounted to 280.96 ± 10 $\mu\text{mol/l}$; in comparison group, mean levels of total bilirubin in blood serum was significantly lower — 184.7 ± 6.8 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). Serum levels of EGF in children of the main group were increased in 2 times than the comparison group 393.9 [241–572] ng/ml and of 188.8 [76.3–243] ng/ml ($p < 0,05$). The analysis of the levels of serum EGF in children depending on the duration of jaundice. So, in children with duration of jaundice of more than 1 month levels of serum EGF were 59% higher in comparison with children with the duration of jaundice in less than 1 month, respectively, to 494.6 ± 49.7 ng/ml and 355.8 ± 39.7 ng/ml ($p < 0,05$).**Conclusions.** In children with prolonged neonatal jaundice the levels of serum epidermal growth factor were 393.9 [241–572] ng/ml, which is 2 times higher than in children with physiological jaundice. It was determined the dependency of the rate of epidermal growth factor on the duration of jaundice: the highest levels were observed in children with duration of jaundice more than 1 month.**Key words:** prolonged jaundice, epidermal growth factor, bilirubin, newborns.**Сведения об авторах:****Яблонь Ольга Степановна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова 56.

Мазур Елена Геннадиевна — ассистент каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова 56.

Статья поступила в редакцию 14.11.2016 г.

М.Ю. Мигур

Сучасні проблемні питання діагностики та хірургічного лікування природженої низької обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей (огляд літератури)

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):63-72; doi 10.15574/PP.2016.68.63

Стаття присвячена актуальній проблемі дитячої хірургії — природженій низькій обструкції тонкої кишки в новонароджених дітей. На основі аналізу сучасної літератури висвітлено питання етіології, ембріогенезу, класифікації, патофізіології, клінічного перебігу, гістологічних змін атрезованого кишечнику, прогностичних факторів та смертності при природженій обструкції тонкої кишки в новонароджених дітей. Наведено особливості пренатальної та постнатальної діагностики цих новонароджених. Детально висвітлено сучасні підходи до тактики та стратегії надання хірургічної допомоги.

Ключові слова: атрезія тонкої кишки, природжена кишкова непрохідність, ембріогенез, діагностика, хірургічне лікування, новонароджені діти.

Вступ

Природжена низька обструкція тонкої кишки характеризується наявністю повного або часткового порушення її прохідності та потребує проведення невідкладного хірургічного лікування в новонародженій дитині. За даними вітчизняної літератури, обструкцію тонкої кишки прийнято розділяти на високу та низьку, причому до високої обструкції відноситься дванадцятипалої кишки та початкового відділу голодної кишки, а до низької — обструкція більш дистальних відділів тонкої кишки [1]. У закордонній літературі до високої непрохідності тонкої кишки відноситься лише непрохідність дванадцятипалої кишки (дуоденальна непрохідність), а до низької — обструкція голодної та здухвинної кишок

(єюноілеальна) з межею, яка знаходиться на рівні зв'язки Трейца [14, 15, 16, 31]. Оскільки дуоденальна та єюноілеальна обструкції мають різну морфологічну характеристику, патофізіологію та клінічну картину, вади розвитку цих відділів тонкої кишки розглядаються окремо.

Етіологія

Низька атрезія тонкої кишки виникає у близько 1 на 5000 живих новонароджених. Співвідношення між хлопчиками та дівчатами 1:1 і майже третина цих дітей народжуються недоношеними [10, 37]. Вважається, що більшість випадків виникає спорадично. При цьому описано сімейні випадки інтестинальної атрезії [72]. Визнано, що єюнальна атрезія виникає внаслідок внутрішньоутробного ішемічного інсульту середньої кишки, уражаючи окремі ізольовані або множинні сегменти раніше розвиненої тонкої кишки [6, 10, 49, 62]. Внутрішньоутробне судинне ураження може призвести до ішемічного некрозу кишки з наступним розсмоктуванням уражених сегментів (рис. 1).

Гіпотеза, що більшість випадків єюнальної атрезії виникає вторинно, після судинних порушень, під час фетального періоду, є експериментально та клінічно обґрунтованою. Ізольований інсульт брижових судин, із порушенням сегментарного кровопостачання тонкої кишки, відтворено на плодах собак. Отримано обструкцію просвіту кишечнику різних ступенів і видів. Ці результати дублюють спектр стенозів та атрезій, які виявлено в людини [30, 39, 69]. Laufman et al. (1949) зазначають, що стерильно деваскуляризовані ізольовані петлі кишки, залишені в черевній порожнині, перетворюються на фіброзні тяжі або зовсім зникають [47]. За даними Таїєв С. et al. (2014), ішемія може виникати пренатально через інвагінацію кишечнику [38]. Частота цієї пізньої причини інтестинальної атрезії, за даними різних літературних джерел, коливається між 0,6% та 13% [20], або 25% від усіх випадків атрезії здухвинної кишки [46].

Після огляду електронної бази даних Pubmed щодо опублікованих випадків інтестинальної атрезії спричиненої інвагінацією виявлено 79 пацієнтів із внутрішньоутробними інвагінаціями в 30 різних публікаціях (у період 1975–2012 рр. [23, 70]). Найбільша опублікована серія складається з 24 дітей [70]. З них у чотирьох випадках доповідається про супутню наявність дивертикулу Меккеля і в одному — про подвоєння тонкої кишки [64].

Наявність у дистальних, до атрезії, відділах кишечнику жовчі, пушкового волосся та клітин плоского епітелію, які заковтуються з амніотичною рідиною, свідчить про те, що атрезія виникає внаслідок певних змін, у певний тер-

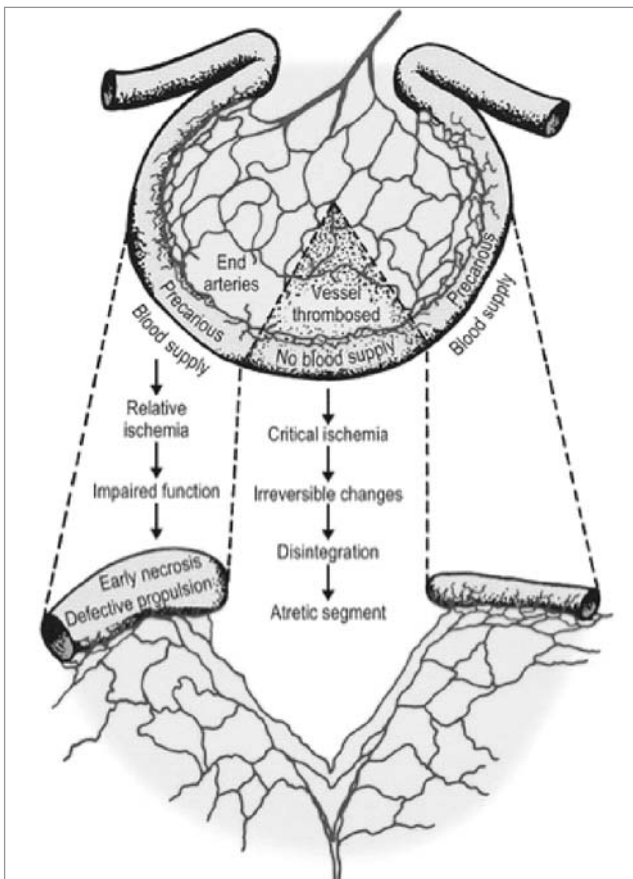


Рис. 1. Механізм розвитку атрезії тонкої кишки [10]

мін гестації, коли просвіт кишечника вже прохідний, що забезпечує пасаж вмісту по останньому. Крім цього, атрезії спостерігаються в асоціації з іншими внутрішньоутробними судинними інсультами, при таких станах, як заворот середньої кишки, тромбоемболічна оклюзія, внутрішні брижові грижі та при защемленні кишечника, омфалоцеле або гастрошизисі. Такі спостереження сприяли широкому визнанню цієї гіпотези [8, 10, 30, 49]. Наявність асоційованих екстраабдомінальних органних вад при єюнальної атрезії є низькою (<10%) через те, що остання виникає в пізньому гестаційному віці і визначається природою судинного інсульту [67]. Рідко єюнальна атрезія діагностується в пацієнтів із хворобою Гіршпрунга, муковісцидозом, мальотацією, синдромом Дауна, аноректальними та вертебральними аномаліями, дефектами нервової трубки, природженими вадами серця та іншими гастроінтестинальними атрезіями [36, 67]. Доведено, що метиленовий синій, який раніше застосовувався під час амніоцентезу при близнюковій вагітності, був чинником, який приводив до розвитку атрезії тонкої кишки [10, 58].

Єюналеальні атрезії зазвичай не є спадковими, але в літературі приводяться окремі спостереження аутосомно-рецесивного типу наслідування множинної атрезії тонкої кишки [56]. У наведеному випадку ротація кишечника є нормальною, брижові дефекти не спостерігаються і в найбільш дистальних відділах від проксимальної атрезії не виявляється пушкове волосся та плоский епітелій. Ці дані свідчать про ранній внутрішньоутробний їх розвиток. Рівень виживання цих дітей є низьким, навіть у випадку успішної резекції кишечника [10].

Не виявлено кореляції між єюналеальною атрезією та батьківською або материнською захворюваністю. Проте встановлено, що вживання матір'ю вазоконстриктивних лікарських засобів, тютюнопаління у періоді першого триместру вагітності підвищує ризик розвитку атрезії тонкого кишечника [77]. Хромосомні аномалії зустрічаються менш ніж у 1% випадків пацієнтів з єюналеальною атрезією [10].

Класифікація

Згідно з класифікацією Grosfeld J.L. (1986) [32], усі дефекти тонкої кишки поділяються на чотири групи

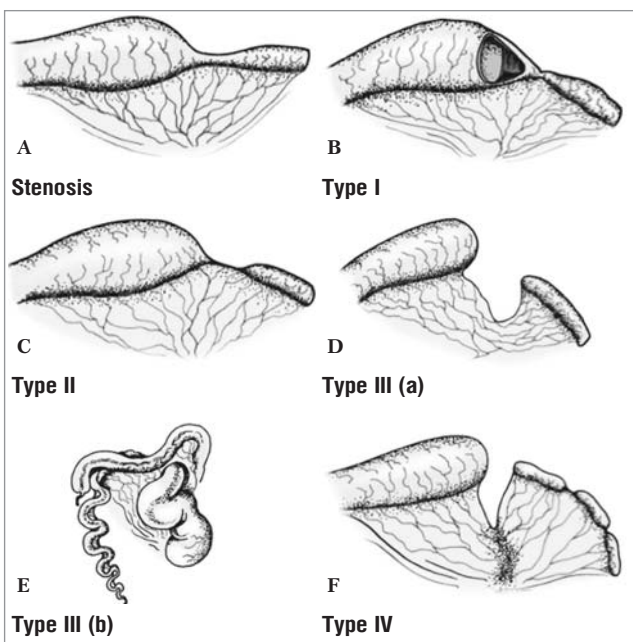


Рис. 2. Типи атрезій тонкої кишки за Grosfeld J.L.

з окремим підвидом третього типу атрезій (тип III(b)) (рис. 2).

Ця класифікація має важливе прогностичне та терапевтичне значення, оскільки вона наголошує на важливості асоційованої втрати довжини кишечника, аномальному інтестинальному кровопостачанні та наявності супутньої атрезії або стенозу [68]. Згідно з класифікацією, найбільш проксимальна атрезія визначає чи дана атрезія визначає той чи інший варіант обструкції. Множинні атрезії виявляються у 30% пацієнтів [11, 37].

Стеноз тонкої кишки відрізняється від атрезії тим, що він є локальним звуженням просвіту тонкої кишки без переривання цілісності її стінки та брижі (рис. 2А). У ділянці стенозу виявляється короткий, звужений, дещо ригідний (ущільнений) сегмент тонкої кишки з різко звуженим просвітом. Тут м'язові волокна часто є нерегулярними, а підслизовий шар стоншений. Стеноз також може приймати форму I типу атрезії з перфорованою мембраною. Пацієнти з єюналеальним стенозом зазвичай мають нормальну довжину тонкого кишечника [10]. При першому типі єюналеальної атрезії кишкова непрхідність виникає внаслідок формування цільної або перфорованої мембрани, яка формується зі слизової та підслизової оболонки. При цьому м'язова та серозні оболонки залишаються незміненими (рис. 2В). При макроскопічному дослідженні цілісність кишечника та його брижі не порушені. Проте проксимальний відділ кишки розширений, тоді як дистальний – звужений. Підвищення внутрішньокішкового тиску в проксимальному відділі атрезованої тонкої кишки призводить до вип'ячування мембрани в дистальні її відділи, що створює ефект «вітрила». Як і при стенозі, при I типі атрезії довжина тонкої кишки залишається нормальною [10]. При атрезії II типу клінічними знахідками є розширення проксимальної петлі тонкої кишки, котра закінчується сліпо і з'єднана з дистальною звуженою петлею через фіброзний тяж. При цьому брижа кишки залишається інтактною (рис. 2С). Підвищений внутрішньокішковий тиск у розширеному та гіпертрофованому проксимальному відділу кишки може призвести до її фокальної ішемії. Дистальний звужений відділ кишки починається «сліпим» кінцем, який періодично набуває бульбоподібного вигляду. Загальна довжина тонкої кишки при цьому типі атрезії також зазвичай залишається нормальною [10]. При III(a) типі атрезії проксимальний відділ кишки закінчується сліпо, фіброзний тяж між ним та дистальним її відділом відсутній. Між двома кінцями кишки наявний V-подібний дефект брижі різної протяжності (рис. 2D). Проксимальний відділ кишки розширений, закінчується сліпо, частіше за все, не перистальтує та є завернутим або перерозтягненим. Унаслідок цього може виникати його перекроз та перфорація [10, 48]. За таких умов загальна довжина тонкої кишки може бути варіабельною (частіше коротшою, ніж нормальною), через внутрішньоутробне розсмоктування ураженої ділянки кишки [10]. III(b) тип атрезії (синдром яблунової шкіри) становить 5–10% від усіх випадків атрезії тонкої кишки. Цей варіант вперше описаний Santulli та Blanc у 1961 р. III(b) тип атрезії представлений проксимальною єюнальною атрезією з відсутністю верхньої брижової артерії (окрім гілок середньої брижової артерії), агенезією дорзальної брижі та пов'язаний зі значною втратою довжини кишки і має значний дефект брижі (рис. 2E). Дистальний відділ тонкої кишки, який спався, лежить вільно в черевній порожнині та має спіралеподібну конфігурацію, загорнутий навколо єдиної несучої судини, яка походить із басейну здухвинно-ободо-

вої артерії або аркад правої ободової артерії. Періодично, в дистальних до атрезії відділах, додатково можна виявити атрезії I та II типу. Також кровопостачання дистальних відділів завжди порушене. Цей тип атрезії спостерігається в сім'ях з аутосомно-рецесивним типом успадкування по чоловічій лінії. Це також відмічається в дітей від одних батьків з ідентичними вадами та близнюків [22, 29, 48, 75].

Виникнення інтестинальної атрезії в братів або сестер, асоціація з множинними атрезіями (15%) і дискордантність виникнення у зовнішньо монозиготних близнюків можуть означати більш складу генетичну передачу із загальною частотою повторюваності на рівні 18% [15, 29]. Новонароджені з цією патологією часто є недоношеними, а 50% із них мають мальотацію. Синдром короткого кишечника зустрічається майже в 75% випадків. Відповідно, існує підвищена захворюваність (63%) і смертність (54%) серед цих дітей [10]. III(b) тип атрезій, скоріше за все, є результатом проксимальної оклюзії верхньої брижової артерії з поширеним інфарктом проксимального сегменту середньої кишки. Це також може бути наслідком завороту середньої кишки [25, 49]. Первинне порушення розвитку дистальних гілок верхньої брижової артерії також розглядається як етіологічний фактор. Проте, на думку деяких дослідників, це малоімовірно, оскільки меконій часто знаходиться в дистальних до атрезії відділах кишечника [10]. Ці знахідки вказують на те, що атрезія розвивається після того, як починається секреція жовчі, що спостерігається близько 12-го тижня внутрішньоутробного життя. Верхня брижова артерія розвивається на багато раніше 12-го тижня [10].

Множинні атрезії або комбінація I і III типів атрезії класифікуються як IV тип атрезії. 20–35% новонароджених з єюнальною атрезією мають множинні атрезії [11, 37]. Більшість цих випадків є спорадичними, і дані щодо наявності кишкових аномалій в сімейному анамнезі відсутні. Вірогідно, її розвиток пов'язаний з численними інсультами мезентеріальних судин, внутрішньоутробним запальним процесом або мальформацією гастроінтестинального тракту, що виникає під час ембріонального розвитку [11, 73]. При монохоріальній двійні потрапляння емболічного матеріалу з нежиттєспроможного плоду до живого плоду, через судинні сполучення плаценти, може також пояснити виникнення ізольованої та множинних атрезій [46]. Асоційовані мальформації, особливо аномалії центральної нервової системи, виявляються у 25% пацієнтів із неуспадковою множинною формою атрезії [11]. Множинні атрезії також описані в асоціації з вираженим імунodefіцитом [35].

У літературі описані спадкові форми множинної атрезії (СФМА) кишки, включаючи атрезію шлунка, дванадцятипалої кишки, тонкої та товстої кишки [33]. Вони асоційовані з недоношеністю та укороченням довжини кишки [33]. До останнього часу усі діти з цією формою помирали. Спадкова множинна атрезія асоційована з I та II типом атрезії, але переважно — з II типом. При цих сімейних станах аутосомно-рецесивний тип успадкування розглядається як основний. На думку Bilodeau A. et al. (2004), малоімовірно, що пренатальне судинне порушення призведе до такого поширеного ураження гастроінтестинального тракту. Крім того, новонароджені із сімейною формою можуть мати довгі, повністю оклюзовані сегменти кишки без диференційованого просвіту [17, 33]. Іншою патогномонічною особливістю СФМА є сітчастий вигляд кишки при гістологічному дослідженні. При цьому виявляються численні просвіти оточені епітеліальними клітинами та слизовою з м'язовими волокнами [33].

Патофізіологія

Судинний, а згодом і ішемічний, інсульт не лише призводить до морфологічних аномалій, але й несприятливо впливає на структуру, та наступне функціонування проксимального та дистального, щодо атрезії, кишечника [57]. Проксимальний відділ тонкої кишки, який закінчується сліпо та є гіпертрофованим, має гістологічно нормальні ворсинки, але не має ефективної перистальтичної активності. Також виявлено дефіцит ензимів слизової оболонки та аденозин-3-фосфатази м'язової оболонки [34]. На рівні атрезії, ганглії ентєральної нервової системи є атрофованими з мінімальною ацетилхолінергасною активністю. Такі зміни, вірогідно, обумовлені локальною ішемією. Сама обструкція може викликати схожі, проте менш виражені, морфологічні та функціональні аномалії [10].

Експериментальні дослідження, які показують, що інтестинальна атрезія виникає внаслідок ішемічного некрозу кишечника, також вказують на сумнівне кровопостачання проксимально розширеного кишечника. Це підтверджено посмертним введенням барію сульфату в мезентеріальні судини [43]. Однак визнано, що кишечник не є ішемізованим при народженні, проте скоріше стає таким лише після заковтування повітря. Здуття та зростання внутрішньопросвітнього тиску, або заворот кишечника, можуть виникнути внаслідок цього. Отримані результати звужуючої кишкової пластики, без резекції розширеної кишки, свідчать на користь того, що кровопостачання та іннервація суміжних з атрезією відділів кишечника є нормальною [49]. Проте цей ішемічний інсульт може впливати на функціонування слизової оболонки та нервових закінчень. Неповноцінність перистальтики широко описана для ділянки атрезії. Це свідчить про потребу в резекції розширених проксимальних відділів кишечника для поліпшення його функції [10]. Через те, що проксимальний кінець дистальної атрезованої кишки також уражений інсультом, мала порція його має бути також резектована під час проведення оперативної корекції вади [10].

Клінічні прояви

Своєчасне виявлення інтестинальної обструкції в новонароджених дітей є необхідною умовою через можливість завороту середньої кишки або внутрішньої герніації з наступною ішемією. Незважаючи на те, що шляхом пренатальної ультрасонографії краще діагностується дуоденальна атрезія, останніми роками вона стала ефективною і для виявлення єюнальної. Ультрасонографічні дослідження включають виявлення розширених петель кишечника та багатоводдя, які можуть бути відсутніми в ранньому гестаційному періоді або при ізольованій дистальній обструкції. Але дотепер у переважній більшості пацієнтів з єюнальною атрезією діагноз устанавлюється постнатально [10].

У новонароджених дітей з атрезією або стенозом голодної та здухвинної кишки початковими клінічними симптомами є ті самі, які виникають при інших видах кишкової обструкції, включаючи блювання жовчю та здуття живота. Меконій може мати нормальний вигляд, але частіше через пряму кишку відходять лише ахолічні слизові пробки. Інколи, особливо при III (b) типі атрезії, через пряму кишку може виділятися кров, у випадку, якщо дистальний кишечник ішемізований [10].

Інтестинальний стеноз є більш складним для діагностики, порівняно з атрезією. Рецидивна часткова обструкція або мальабсорбція, за даними низки авторів, можуть минати без лікування [10]. Дані первинного постнаталь-

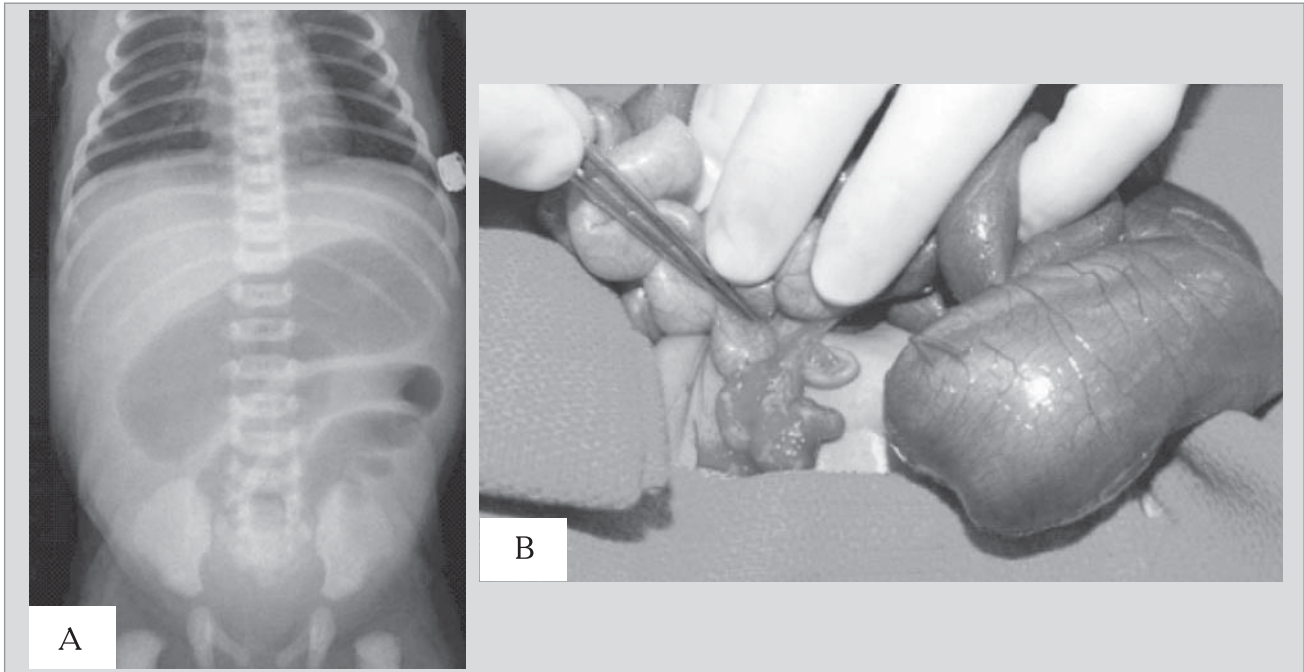


Рис. 3. (А) Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини: різко розширені петлі проксимальних петель тонкої кишки через атрезію голодної кишки. **(В)** Інтраопераційний вигляд дистального атрезованого сегменту тонкої кишки при атрезії III (а) типу [10]

ного клінічного обстеження можуть бути нормальними одразу після народження. Проте з перших днів життя в цих дітей поступово прогресують ознаки ексикозу та втрата маси тіла і врешті розвивається повна інтестинальна обструкція, яка вказує на необхідність ретельного дообстеження [10, 50].

Діагностика

Доповіді про пренатально діагностовану атрезію голодної або здухвинної кишки складаються з окремих описів випадків та представлені малими вибірками. В останніх вади зазвичай діагностовані шляхом ультразвукового дослідження (УЗД), пізно – у третьому триместрі вагітності [41, 60]. У попередніх дослідженнях доповідалось про установлення пренатального діагнозу в 23–31% від усіх випадків єюнальної та ілеальної атрезії [12]. За даними Joseph R. Wax et al. (2006), інтестинальна обструкція може бути пренатально діагностована в 75% випадків ілеальної та 100% випадків єюнальної атрезії [16].

За результатами дослідження Joseph R. Wax et al. (2006), атрезія тонкої кишки може бути діагностована наприкінці другого або на початку третього триместру вагітності [16]. Важливо те, що в їх дослідженні описаний природний ультрасонографічний перебіг єюнальної та ілеальної атрезії. Дослідники показують прогресивний розвиток фетального ехопозитивного кишечника, набуття останнім кісткової щільності проксимальної атрезованої тонкої кишки (на УЗД) у другому триместрі вагітності, збільшення шлунка та дилатацію кишечника наприкінці другого та на початку третього триместру; розвиток багатоводдя наприкінці третього триместру. Крім того, зазначають, що наявність збільшеного шлунка та багатоводдя більш характерне для єюнальної, ніж ілеальної атрезії. Ураховуючи це, шляхом УЗД можна встановити точну локалізацію вади. Ці спостереження свідчать, що динамічне УЗД, при підозрі на інтестинальну атрезію, найбільш доцільно проводити з 28 по 32-й тиждень гестації [16].

При інвагінації кишечника на пренатальному УЗД можна виявити симптом «мішені». Shimotake T. (2000) доповідає про округлу гіперехогенну ділянку фетального кишечника, оточеного гіпоехогенним кільцем кишкової стінки [74]. В інших випадках сонографічні знахідки є неспецифічними, і діагноз інтестинальної обструкції встановлюється після виявлення розширення тонкого кишечника, фетального асциту, меконіальних псевдокіст або наявності інтраабдомінальних кальцифікатів [74].

Ming Kwang Shyu et al. (2003), завдяки проведеному ними кореляційному дослідженню пренатальних ультрасонографічних ознак із постнатальними результатами лікування, зазначають, що персистування асциту, псевдокіст або розширення петель кишечника – це ознаки, які є предикторами потреби в постнатальному оперативному лікуванні в 92% випадків [18]. Тому після виявлення таких УЗД-ознак вагітна жінка з аномалією плода має народжувати в умовах перинатального центру з доступністю педіатричної та дитячої хірургічної служб [18].

Постнатально діагноз інтестинальної атрезії зазвичай може бути встановленим за даними рентгенографії органів черевної порожнини (ОЧП), використовуючи заковтане повітря в якості контрасту. У нормальних активних дітей, в яких його пасаж не заблокований, заковтане повітря досягає проксимального відділу тонкої кишки за одну годину, а дистального відділу – за три. Пасаж повітря може затримуватись у недоношених та хворих дітей з порушенням смоктання [10]. Пацієнти з єюнальною атрезією можуть мати знижену пневматизацію та гідратацію петель тонкої кишки, але інші відділи кишечника не містять повітря (рис. 3).

Коли атрезія асоційована з муковісцидозом, на рентгенограмах виявляється менша кількість рівнів рідини та газу, а також типовий меконій у вигляді «матового скла». У діагностиці інтестинального стенозу може бути корисним лімітоване контрастне дослідження кишечника.



Рис. 4. Рентгенографія органів черевної порожнини: атрезія тонкої кишки (встановлена інтраопераційно), яка має рентгенологічний вигляд атрезії товстого кишечника [10]

Оскільки гаустрація рідко виявляється в новонароджених, може бути складно відрізнити дистальну ілеальну атрезію від товстокишкової атрезії (рис. 4).

Після проведення іригографії виявляють звужену товсту кишку. Спираючись лише на інтраопераційне введення розчину натрію хлориду в просвіт дистальної щодо атрезії кишки, для підтвердження прохідності інтестинального тракту, можна не діагностувати асоційовану атрезію товстої та прямої кишки [10, 13]. Якщо атрезія тонкої кишки виникає в пізньому гестаційному періоді, дистальний від атрезії кишечник може мати нормальний розмір. Рідше, повітря та меконій можуть акумулюватись проксимальніше атрезії, імітуючи рентгенологічний вигляд меконіального ілеусу. Тотальний агангліоз може бути складно відрізнити від атрезії тонкої кишки [10].

У 10% дітей з єюнальною атрезією маніфестують ознаки меконіального перитоніту [10, 32]. Інтестинальна перфорація виникає переважно проксимальніше обструкції, ближче до розширеного сліпого кінця кишки. Рентгенографічний вигляд меконіальних псевдокіст, які містять великий рідинно-газовий рівень, властивий для пізньої внутрішньоутробної перфоративної. Внутрішньопросвітна кальцифікація меконію або інтрамуральна кальцифікація, у вигляді дифузних кристалів або круглих агрегацій, описані при випадках інтестинальних стенозів або атрезій [7, 10]. Меконіальна кальцифікація в пацієнтів із СФМА формує вигляд кишки за типом «ниток перлин», що є патогномонічною ознакою цього стану [11, 33, 46, 77].

Клінічна та рентгенологічна картина єюноілеального стенозу залежить від рівня та ступеня стенозу, тому діагноз може не бути встановленим роками [10]. Морфологічні та функціональні зміни в проксимальному від атрезії кишечнику значно залежать від типу обструкції.

Диференційний діагноз

Захворювання, перебіг яких може маскуватися під виглядом єюноілеальної атрезії, включають атрезію товстої кишки, заворот середньої кишки, меконіальний ілеус,

подвоєння кишечника, внутрішні грижі, ілеус на тлі сепсису, перинатальну травму, вживання матір'ю ліків, котрі спричинюють ілеус в дитини, недоношеність та гіпотиреоз [10]. Серед спеціальних досліджень застосовують контрастне дослідження шлунково-кишкового тракту (пасаж), іригографію, ректальну біопсію та дослідження на наявність делеції гену дельта F508 або потовий тест — для виключення асоційованого муковісцидозу [10].

Лікування

Невчасно встановлений діагноз може призвести до порушення життєздатності тонкої кишки (50%), вираженого некрозу та її перфорації (10–20%), порушень водно-електролітного балансу та сепсису [10]. Передопераційна підготовка має включати декомпресію шлунка та інфузійну терапію для корекції електролітних розладів і гіповолемії. При підозрі на перфорацію або інфекційні ускладнення повинні бути призначені антибіотики [10].

Хірургічне лікування

Оперативне лікування інтестинальної атрезії залежить від локалізації вади, анатомічних особливостей, асоційованих труднощів, виявлених під час операції, та довжини кишечника після оперативного лікування [37]. Резекція розширеної та гіпертрофованої проксимальної кишки зі створенням первинного анастомозу кінцев-до-кінця з або без звужуючої пластики проксимального кишечника є найбільш поширеною технікою лікування цієї вади [10].

До 1950 р. рівень смертності новонароджених із цією вадою сягав 80–90% [37]. Такий високий рівень смертності переважно пов'язаний з пізньою діагностикою та порушенням моторики проксимальної розширеної кишки, що призводить до ускладнень у вигляді хронічної обструкції та дефіциту харчування. Розуміння того, що проксимальний кишечник має дисфункцію, поліпшення техніки створення анастомозів і шовного матеріалу, розвиток повного парентерального харчування є головними чинниками поліпшення виживання цих дітей за останні роки. На сьогоднішній день, за даними George W. Holcomb et al. (2014), лише новонароджені з тяжкими супутніми вадами розвитку або синдромом короткого кишечника можуть мати несприятливий прогноз [10].

Оперативна техніка

Оперативне лікування атрезії тонкої кишки може бути проведене різними способами. Одним зі способів є ревізія лапароскопічним доступом, з наступною екстракорпоральною резекцією та створенням анастомозу. Незважаючи на те, що цей спосіб є привабливим, може бути складно виявити атрезію через виражене розширення тонкої кишки та обмежений робочий простір абдомінальної порожнини новонародженого. Для подолання цих труднощів застосовується ревізія черевної порожнини через пупок. Згідно з цією технікою, після розсічення шкіри пупка, вертикально по середній лінії розсікається фасція на довжину, якої досягли після розсічення шкіри біля пупка. Тонка кишка може бути легко евертована через пупковий розріз. З ретроспективних доповідей видно, що навколорічковий розтин у неонатальній хірургії визнаний більш ефективним, ніж поперечний, із меншою кількістю ускладнень та кращим косметичним результатом [66]. Традиційний супра- та інтраумбілікальний доступи також застосовуються [66]. Незалежно від доступу, має бути забезпечений доступ до усього кишечника та черевної порожнини. Необхідно провести щадну ревізію усього

кишечнику і визначити місце й тип обструкції, а також інші супутні аномалії. На додачу, має бути оцінена довжина кишечника. Найбільш дистальний кінець атрезованої кишки може бути катетеризованим гумовим катетером, для введення в останній теплового сольового розчину з метою виявлення дистальної обструкції. Безперервність товстої кишки може бути визначена до операції шляхом проведення іриграфії або передопераційного трансректального зондування [54]. У випадку недіагностованої дистальної обструкції або стенозу можливі післяопераційні ускладнення, включаючи неспроможність анастомозу. У випадку мальотації, остання повинна бути скорегована шляхом проведення операції Леда. Оскільки довжина функціонально спроможної кишки має важливе прогностичне значення і визначає найбільш доцільний метод оперативного лікування, її довжина має бути ретельно виміряна уздовж протибрижового краю та документована в протоколі операції.

У літературі описана затримка функціонування в проксимальному атрезованому сегменті, котрий закінчується сліпо через те, що функціональна обструкція після створення анастомозів кінець-до-кінця здійснена без резекції розширеного проксимального атрезованого кишечника [10]. У зв'язку з цим, якщо довжина функціонального кишечника достатня, розширена гіпертрофована проксимальна кишка має бути резектована на довжину, де розмір кишки буде наближеним до нормального. Метою оперативного лікування є відновлення прохідності кишечника з одночасним збереженням довжини та функції кишечника. Імбрикація кишечника (звертання протибрижового краю в просвіт кишечника, з наступним накладанням серо-серозних швів) також описаний, як ефективний метод для зменшення калібру розширеної кишки, зі збереженням абсорбуючої поверхні її слизової оболонки [10, 19]. З іншого боку, застосування імбрикації проксимального сегмента кишки обтяжує наступне створення первинного анастомозу з дистальним сегментом тонкої кишки та, за даними дослідження Khalaf A.A. et al. (2010), пов'язане з високим ризиком неспроможності анастомозу (до 50%) [44].

У дистальному сегменті, короткий відрізок (4–5 см) кишки косо резектується, залишаючи брижовий край кишки довшим, ніж протибрижовий. Розсічення уздовж протибрижового краю, з метою створення «риб'ячого роту», може бути необхідним для створення адекватної для анастомозування дистальної ентеротомії [10].

Описані численні техніки операцій при атрезії III (b) типу, серед них виділяють звужуючу ентеростомію з анастомозуванням; резекцію з розвантажувальною ентеростомією або лише ентеростомію, яка накладається методом подвійної стоми Мікуліча, стомування за Сантулі—Бланк або Бішоп—Куп. Але найчастіше описана первинна резекція зі створенням кінце-косого анастомозу. У сучасній хірургії застосовується резекція розширеного відділу проксимальної тонкої кишки з накладанням первинного анастомозу [9, 31, 37].

Існує значна кількість технік анастомозування при атрезіях тонкої кишки, проте зазвичай застосовується техніка накладання однорядного анастомозу кінець-докінця з використанням 5–0 або 6–0 шовного матеріалу. Після завершення створення анастомозу лінія шва тестується на предмет герметичності та накладаються додаткові зміцнювальні шви, за потреби. Дефект брижі усувається з великою увагою, спрямованою на уникнення ротації та перегину анастомозу або ушкодження судин, які забезпечують кровопостачання. Тимчасова ентерос-

томія, кінцева або подвійна, має бути застосована у випадку підозри на нежиттєздатність кишки та природженого перитоніту [2, 10, 37]. Незважаючи на це, ні декомпресивна гастростома, ні трансанастомотичні стенти зазвичай не застосовуються [10].

За даними деяких авторів, при вираженій невідповідності діаметрів розширеної привідної та звуженої відвідної тонкої кишки доцільно застосовувати T-подібний тонкокишковий анастомоз (за Сантулі—Бланк або Бішоп—Куп) [27]. У літературі описана така невідповідність, що досягає співвідношення 4:1 та більше [21, 42]. Проте, за даними дослідження Амидхонової С.А. (2015), різниця діаметрів атрезованих кінців тонкої кишки не впливає на вибір способу створення анастомозу [1].

За даними ретроспективного дослідження Nusinovich Y. et al. (2013), найбільш ефективним способом анастомозування, при будь-якій невідповідності сегментів тонкої кишки, є формування адаптованого анастомозу за J. Louw, при створенні якого відстань між швами не має перевищувати 1 мм. Неспроможність таких адаптованих кишкових анастомозів не встановлена в жодного новонародженого [59].

Подібні техніки застосовуються при оперативному лікуванні стенозів та єюноілеальних мембран. Такі способи, як поперечна ентероластика, висічення мембрани та обхідні анастомози не рекомендовані, переважно через те, що вони не дають змоги видалити аномальний сегмент і можуть призвести до синдрому «сліпої петлі» [10].

Післяопераційний догляд

Парентеральне харчування розпочинається одразу, як тільки це можливо, і продовжується до того часу, поки дитина не буде повністю засвоювати ентеральне харчування.

Ентеральне харчування розпочинається після нормалізації шлункового вмісту, зменшення кількості виділень по шлунковому зонду та при появі випорожнень. Ентеральне харчування зазвичай розпочинається через зонд у кількості 20 мл/кг/добу грудного молока або харчової суміші шляхом постійного введення. Харчовий об'єм розширюється на 20–30 мл/кг/добу. Оральне харчування розпочинається тоді, коли дитина готова до останнього, може ссати та засвоює не менше 8 мл/год. зондового харчування [10].

Транзиторна гастроінтестинальна дисфункція часто спостерігається в новонароджених з єюнальною та ілеальною атрезією, а її етіологія є мультифакторіальною [10, 32]. Лактозна недостатність, мальабсорбція (внаслідок стазу та надлишкового ріст бактерій) та діарея можуть мати місце в новонароджених після оперативного лікування III(b) типу атрезії або у тих дітей, котрі мають синдром короткого кишечника, після оперативного лікування множинної форми атрезії. Необхідним є регулярний моніторинг клінічних ознак інтестинального перенавантаження або алергії. Наявність зневоднених випорожнень, зростання частоти дефекації, гематохезія, розріджені випорожнення або зниження рН випорожнень слугують основою для проведення біохімічного дослідження випорожнень на предмет наявності дисахаридної або моносахаридної недостатності [26]. Випадкове ушкодження слизової може бути викликане сахарозою, високоосмолярною їжею, оральними препаратами, бактеріальними або вірусними інфекціями. Фармакологічний контроль зміненої гастроентеральної функції може прискорити адаптацію. Лоперамід гідрохлорид зменшує інтестинальну перистальтичну активність, а холестирамін є ефективним у зв'язуванні солей жовчних кислот

[5, 10, 26]. Холестирамін не повинен призначатися за відсутності зневоднених випорожнень. Вітамін В12 та фолієва кислота мають регулярно призначатися пацієнтам без термінального відділу здухвинної кишки для попередження мегалобластної анемії.

Функціональні результати лікування залежать від таких факторів: (1) локалізації атрезії (здухвинна кишка адаптується в більшій мірі, ніж голодна); (2) зрілість кишечника (тонка кишка в недоношених новонароджених має час для дозрівання та росту); і (3) довжина тонкої кишки, яку може бути важко точно визначити після народження [65]. Ілеоцекальний клапан є критично важливим елементом кишечника, оскільки він сприяє швидкій його адаптації у випадках, коли довжина кишечника, яка лишилась після оперативного лікування, є короткою.

Прогностичні фактори

Нормальна довжина тонкої кишки в доношених новонароджених становить близько 250 см, а в недоношених — 160–240 см. З розвитком парентерального харчування, спеціальних ентеральних дієт і фармакологічного лікування синдрому короткого кишечника, попередні припущення про те, що самостійне оральне харчування та виживання можливі лише при довжині тонкого кишечника в розмірі 100 см та більше, вже не відповідають дійсності. Слід уникати збереження довжини кишечника ціною зменшення функції анастомозу [10].

Якщо проксимальна резекція призведе до значної, або недопустимої втрати довжини кишки, звужуюча ентопластика або плікація дилатованої кишки буде корисною технікою [10, 19, 63]. Звужуюча ентопластика може бути проведена до рівня другої порції дванадцятипалої кишки шляхом резекції частини кишки у вигляді стрічки, по протибрижовому краю проксимальної розширеної кишки [45]. При звужуючій дуоденоєюнопластиці, особливо при III типі атрезії, дванадцятипала кишка деротується, що забезпечує безпосередній каудальний відтік зі шлунка, що зменшує ризик обструкції. Брижа кишки має бути максимально звільнена від злук. Водночас, слід ретельно захищати кровопостачання тонкої кишки. Під час цієї процедури, сліпа кишка може бути мобілізована ліворуч, що збільнить та подовжить брижу, а також дасть змогу належно накладати анастомоз, щоб уникнути його перегинання [4]. Звужуюча процедура може бути безпечно застосована на довжину до 35 см, після чого звужена проксимальна кишка може бути анастомозована з дистальною або виведена назовні у вигляді стоми [10, 63].

Протипоказанням для накладання первинного анастомозу можуть бути випадки перитоніту, завороту з ушкодженням судин, меконіальний ілеус або III(b) тип атрезії [10, 31, 71]. У цих випадках може бути необхідним стомування обох атрезованих кінців [10].

Інтестинальна атрезія, яка зустрічається в дітей із гастрошизисом, може бути множинною або ізольованою, а також локалізуватись як у тонкій, так і товстій кишках. За даними дитячого шпиталю «Милосердя» (Children's Mercy Hospital, Kansas City, USA), 12,6% із 199 пацієнтів із гастрошизисом мали асоційовану атрезію [52]. Єюноілеальна атрезія зустрічалась частіше за інші, переважно III(a) типу. Сучасний лікувальний алгоритм лікування пацієнтів із гастрошизисом та атрезією розпочинається з оцінки поширеності реактивних змін (кірок) кишечника. У випадку мінімально виражених змін може бути застосоване первинне накладання анастомозу. Такі випадки є рідкісними і мають розглядатись лише для найбільш оптимальних ситуацій.

Майже в усіх випадках на первинній операції атрезію слід лишати інтактною. Після того, як буде проведена фасціальна пластика передньої черевної стінки, лікування має включати декомпресію шлунка, а також сліпого проксимального кінця тонкої кишки та підтримуюче парантеральне харчування, з наступним оперативним лікуванням атрезії через 4–6 тижнів [52].

При III(b) типі атрезії рестриктивні злуки, уздовж вільного краю дистальної завернутої та звуженої брижі, мають бути розділені для досягнення оптимізації кровопостачання. Кишечник має бути низведений до черевної порожнини з детальною інспекцією брижі, для попередження завороту її єдиної магістральної артерії та вени. У випадках сумнівної життєздатності кишки, поліпшення віддалених результатів досягається шляхом застосування резекції та звуження дилатованого проксимального кишечника з лімітованою резекцією дистального його відділу [10, 28, 76].

Такий метод, як множинне анастомозування, для збереження довжини кишечника, при множинних атрезіях, може призводити до зростання рівня смертності. Силіконові (Silastic) катетерні стенти застосовуються при множинному первинному анастомозуванні та служать провідниками для рентгенологічного підтвердження спроможності анастомозів, наявності прохідності кишечника та проведення ентерального харчування [10, 14]. У випадку, коли множинні атрезії згруповані поряд і наявна достатня довжина кишечника, може бути проведена їх резекція з накладанням первинного анастомозу.

На первинній операції жодні з прийомів подовження кишечника не застосовуються. Проте така процедура може нівелювати потребу в пролонгованому парентеральному харчуванні в пацієнтів із синдромом короткого кишечника [10].

За даними Piper HG et al. (2008), загальний рівень смертності при інтестинальній атрезії є низьким і не залежить від локалізації обструкції. У групі ризику щодо подовженої тривалості госпіталізації та смертності знаходяться новонароджені з масою тіла при народженні менше 2 кг та діти з асоційованими аномаліями [40]. За даними Joseph R. Wax et al. (2006), локалізація і термін установлення діагнозу атрезії не впливають на тактику лікування та прогноз. Авторами не встановлений зв'язок між пренатальним установленням діагнозу та зростанням тривалості шпиталізації або тривалістю парентерального харчування. Дослідники вважають, що це може відображати варіабельність підходів до лікування між різними установами або кращий рівень пренатального виявлення вади [16].

Найменший рівень смертності спостерігається в Сполучених Штатах Америки та країнах Західної Європи і становить 5–10% [59, 72], найвищий рівень смертності відмічається в Індії, країнах Східної Європи та Африки та сягає 28,5–66,7% [24, 53].

У сучасній літературі зазначається про загальний рівень виживання новонароджених з атрезією голодної та здухвинної кишки в 87–95%, а у випадку ізольованої атрезії — до 100% [12, 16, 59, 72].

Висновки

Таким чином, аналіз сучасної літератури свідчить, що дотепер залишаються не вирішеними питання щодо ранньої пренатальної діагностики низької тонкокишкової атрезії, тактики, обсягу й характеру оперативного втручання, ведення післяопераційного періоду, що нерідко призводить до незадовільних результатів лікування. Тому проблема природженої обструкції тонкої кишки в плодів і новонароджених дітей потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

- Амидхонова С.А. Критерии выбора способа создания анастомозов у новорожденных с тонкокишечной непроходимостью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : дис. ... к.мед.н. : 14.01.19 / С.А. Амидхонова; Башкирский государственный медицинский университет. — Уфа, 2015. — 124 с.
- Значение рационально наложенных высоких еюностом в выживании детей после резекции тонкой кишки / М.Г. Чепурной, Г.И. Чепурной, В.Б. Кацупеев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2014. — Т. 9, № 1. — С. 1315.
- Непроходимость кишечника у детей / Г.А. Баиров, Н.Б. Ситковский, В.С. Топузев [и др.]. — Київ: «Здоров'я», 1977. — 160 с.
- A novel technique for correction of intestinal atresia at the ligament of Treitz / K. Kling, H. Applebaum, J. Dunn [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2000. — Vol. 35. — P. 353—355.
- Abnormalities in gastrointestinal motor activity in patients with short bowels: Effect of a synthetic opiate / M. Remington, J.R. Malagelada, A. Zinsmeister [et al.] // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 85. — P. 629—636.
- Abrams J.S. Experimental intestinal atresia / J.S. Abrams // Surgery. — 1968. — Vol. 64. — P. 185—191.
- Aharon M. Neonatal intramural intestinal calcifications associated with bowel atresia / M. Aharon, U. Kleinhaus, C. Lichtig // AJR Am. J. Roentgenol. — 1986. — Vol. 130. — P. 999—1000.
- Amoury R.A. Gastroschisis complicated by intestinal atresia / R.A. Amoury, K.W. Ashcraft, T.M. Holder // Surgery. — 1977. — Vol. 82. — P. 373—381.
- Apple peel jejunal atresia: Successful management of a rare case / S.B. Kurbet, H.S. Patil, S.M. Dhaded [et al.] // J. of the Scientific Society. — 2012. — January-April, Vol. 39, Issue 1.
- Ashcraft's Pediatric Surgery / G.W. Holcomb III, M.D., J. Patrick Murphy, M.D., Daniel J., Ostlie, M.D. — 6th Ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. — 1040 p.
- Baglaj M. Multiple atresia of the small intestine: A 20-year review / M. Baglaj, R. Carachi, S. Lawther // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2008. — Vol. 18. — P. 13—18.
- Basu R. The effect of antenatal diagnosis on the management of small bowel atresia / R. Basu, D.M. Burge // Pediatr. Surg. Int. — 2004. — Vol. 20. — P. 177—179.
- Brereton R.J. A lesson in intestinal atresias / R.J. Brereton // J. Pediatr. Surg. — 1988. — Vol. 23. — P. 852—853.
- Chaet M.S. Management of multiple jejunoileal atresias with an intraluminal Silastic stent / M.S. Chaet, B.W. Warner, C.A. Sheldon // J. Pediatr. Surg. — 1994. — Vol. 29. — P. 1604—1606.
- Concurrent jejunal atresia with «apple peel» deformity in premature twins / M.B. Smith, L. Smith, J.W. Wells [et al.] // Pediatr. Surg. Int. — 1991. — Vol. 6. — P. 425—428.
- Congenital Jejunal and Ileal Atresia Natural Prenatal Sonographic History and Association With Neonatal Outcome / J.R. Wax, T. Hamilton, A. Cartin [et al.] // Ultrasound Med. — 2006. — Vol. 25. — P. 337—342.
- Congenital multiple intestinal atresia successfully treated with multiple anastomoses in a premature neonate: Report of a case / J. Sumimura, K. Nose [et al.] // Surg. Today. — 1996. — Vol. 26. — P. 849—851.
- Correlation of prenatal ultrasound and postnatal outcome in meconium peritonitis / M.K. Shyu, J.C. Shih, H.N. Lee [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 255—261.
- De Lorimier A.A. Intestinal plication in the treatment of atresia / A.A. de Lorimier, M.R. Harrison // J. Pediatr. Surg. — 1983. — Vol. 18. — P. 734—737.
- De Luca U. Intrauterine intussusception as a cause of ileal atresia occurring late during pregnancy / U. de Luca, C. Esposito, A. Porreca // Eur. J. Pediatr. Surg. — 1995. — Vol. 5. — P. 116—118.
- Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia; a study of 114 cases over a 34year period / T.H. Stollman, I de Blaauw, M.H. Wijnen [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2009. — Vol. 44. — P. 217—221.
- Der Kaloustian V.M. Familial multiple-level intestinal atresias: Report of two siblings / V.M. Der Kaloustian // J Pediatr. — 1971. — Vol. 79. — P. 124—125.
- Deshmukh S.D. Jejunal atresia in a neonate due to intrauterine intussusception / S.D. Deshmukh, R. Bavikar, A.M. Naik // Indian. Pediatr. — 2012. — Vol. 49. — P. 149—150.
- Determinants of mortality in neonatal intestinal obstruction in Ile Ife, Nigeria / A.O. Ademuyiwa, O.A. Sowande, T.K. Ijaluola1, O. Adejuyigbe // African Journal of Paediatric Surgery. — 2009. — January-June, Vol. 6, Issue 1.
- Dickson J.A. Apple peel small bowel: An uncommon variant of duodenal and jejunal atresia / J.A. Dickson // J. Pediatr. Surg. — 1970. — Vol. 5. — P. 595—600.
- Dowling R.H. Small bowel adaptation and its regulation / R.H. Dowling // Scand J. Gastroenterol. Suppl. — 1982. — Vol. 17. — P. 53—74.
- Eltayeb A.A. Different Surgical Techniques in Management of Small Intestinal Atresia in High Risk Neonates / A.A. Eltayeb // Pediatr. Surg. — 2009. — № 5. — P. 315.
- Excellent long-term outcome for survivors of apple peel atresia / S. Festen, J.C. Brevoord, G.A. Goldhoorn [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2002. — Vol. 37. — P. 61—65.
- Familial apple peel jejunal atresia: Surgical, genetic, and radiographic aspects / J.H. Seashore, F.S. Collins, R.I. Markowitz [et al.] // Pediatrics. — 1987. — Vol. 80. — P. 540—544.
- Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia / N. Khen, F. Jaubert, F. Sauvat [et al.] // Pediatr Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 975—980.
- Grosfeld J.L. Jejunoileal Atresia and Stenosis / J. Grosfeld, J.Jr. O'Neil, A.G. Coran (editors) Pediatric Surgery. — 6th ed. — Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. — Vol. 2. — P. 1269—1287.
- Grosfeld J.L. Jejunoileal atresia and stenosis, section 3: The small intestine / J.L. Grosfeld, M.M. Ravitch, K.J. Welch [et al.] // Pediatric Surgery. -Year Book Medical Chicago, 1986. — Vol. 838.
- Hereditary multiple intestinal atresia: Thirty years later / A. Bilodeau, P. Prasil, R. Cloutier [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2004. — Vol. 39. — P. 726—730.
- Histochemical studies of experimental fetal intestinal obstruction / L.R. Pickard, S. Santoro, R.G. Wyllie [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 1981. — Vol. 16. — P. 256—260.
- Immune deficiency in familial duodenal atresia / S.W. Moore, G. de Jongh, P. Bouic [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 1996. — Vol. 31. — P. 1733—1735.
- Intestinal atresia and Hirschsprung's disease / S.W. Moore, H. Rode, A.J.W. Millar [et al.] // Pediatr. Surg. Int. — 1990. — Vol. 5. — P. 182—184.
- Intestinal atresia and stenosis: A 25-year experience with 277 cases / L.K. Dalla Vecchia, J.L. Grosfeld, K.W. West [et al.] // Arch. Surg. — 1998. — Vol. 133. — P. 490—496.
- Intestinal atresia caused by intrauterine intussusception: A case report and literature review / Taieb Chouikh, Awatef Charieg, Chaima Mrad [et al.] // J. Ped. Surg. Case Reports. — 2014. — Vol. 2. — P. 203—205.
- Intestinal atresia in fetal dogs produced by localized ligation of mesenteric vessels / Y. Koga, Y. Hayashida, K. Ikeda [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 1975. — Vol. 10. — P. 949—953.
- Intestinal atresias: factors affecting clinical outcomes / H.G. Piper, J. Alesbury, S.D. Waterford [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2008. — Jul. 43 (7). — P. 1244—1248.

41. Intrauterine intussusception presenting as fetal ascites at prenatal ultrasonography / J. Yang, H. Kim, K. Chang [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2004. — Vol. 21. — P. 241—246.
42. Is the Bishop Koop anastomosis in treatment of neonatal ileus still current? / J. Wit, S. Sellin, P. Degenhardt [et al.] // *Chirurg.* — 2000. — Vol. 71, № 3. — P. 307—310.
43. Jimenez F.A. Arteriographic findings in congenital abnormalities of the mesentery and intestines / F.A. Jimenez, L. Reiner // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1961. — Vol. 113. — P. 346—352.
44. Khalaf A.A. Atresia A study of 60 cases in children welfare teaching hospital / A.A. Khalaf // *J. Fac. Med. Baghdad.* — 2010. — Vol. 52, № 3.
45. Kimura K. Elliptical seromuscular resection for tapering the proximal dilated bowel in duodenal or jejunal atresia / K. Kimura, W. Perdzynski, R.T. Soper // *J. Pediatr. Surg.* — 1996. — Vol. 31. — P. 1405—1406.
46. Komuro H. The etiologic role of intrauterine volvulus and intussusception in jejunoileal atresia / H. Komuro, T. Hori, T. Amagai [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1812—1814.
47. Laufman H. Observations in strangulation obstruction, the fate of sterile devascularized intestine in the peritoneal cavity / H. Laufman, W.B. Martin, H. Method // *Arch. Surg.* — 1949. — Vol. 59. — P. 550—564.
48. Louw J.H. Congenital intestinal atresia and severe stenosis in the newborn / J.H. Louw // *S. Afr. J. Clin. Sci.* — 1952. — Vol. 3. — P. 109—129.
49. Louw J.H. Congenital intestinal atresia and stenosis in the newborn. Observations on its pathogenesis and treatment / J.H. Louw // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 1959. — Vol. 25. — P. 209—234.
50. Louw J.H. Congenital intestinal atresia and stenosis in the newborn. Observations on its pathogenesis and treatment / J.H. Louw // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 1959. — Vol. 25. — P. 209—234.
51. Louw J.H. Congenital intestinal atresia: Observations on its origin / J.H. Louw, C.N. Barnard // *Lancet.* — 1955. — Vol. 269. — P. 1065—1067.
52. Management of intestinal atresia in patients with gastroschisis / C.L. Snyder, K.A. Miller, R.J. Sharp [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1542—1545.
53. Management of jejunoileal atresias: an experience at eastern Nepal / C. Vikal, Shakya [et al.] // *BMC Surg.* — 2010. — Vol. 10. — P. 35.
54. McKee M.A. Jejunoileal Atresia / M.A. McKee; edsitors K.T. Oldham, P.M. Colombani, R.P. Foglia [et al.] // *Principles and Practice of Pediatric Surgery.* — Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2004. — 1149 p.
55. Moore K.L. The digestive system / K.L. Moore // *The Developing Human.* — WB Saunders Philadelphia, 2007. — 8th ed. — 218 p.
56. Multiple atresias and a new syndrome of hereditary multiple atresias involving the gastrointestinal tract from stomach to rectum / F.M. Guttman, P. Braun, P.H. Garance [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1973. — Vol. 8. — P. 633—640.
57. Natural history of experimental intestinal atresia: Morphologic and ultrastructural study / S.M. Baglaj, J. Czernik, J. Koryszko [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1428—1434.
58. Nicolini U. Intestinal obstruction in babies exposed in-utero to methylene blue / U. Nicolini, G. Monni // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 1258—1259.
59. Nusinovich Y. Long-term outcomes for infants with intestinal atresia studied at Children's National Medical Center / Y. Nusinovich, M. Revenis, C. Torres // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — Sep., Vol. 57 (3). — P. 324—329.
60. Ogunyemi D. Prenatal ultrasonographic diagnosis of ileal atresia and volvulus in a twin pregnancy / D. Ogunyemi // *J. Ultrasound. Med.* — 2000. — Vol. 19. — P. 723—726.
61. Placental vascular compromise in jejunoileal atresia / H. Komuro, T. Amagai, T. Hori [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1701—1705.
62. Puri P. New observations on the pathogenesis of multiple intestinal atresias / P. Puri, T. Fujimoto // *J. Pediatr. Surg.* — 1988. — Vol. 23. — P. 221—225.
63. Ramanujan T.M. Functional capability of blind small bowel loops after intestinal remodeling techniques / T.M. Ramanujan // *Aust. N.Z. J. Surg.* — 1984. — Vol. 54. — P. 145—150.
64. Reguerre Y. An unknown etiology of fetal ascites: acute intestinal intussusception / Y. Reguerre, O. de Dreuzy, C. Boithias [et al.] // *Arch. Pediatr.* — 1997. — Vol. 4. — P. 1197—1199.
65. Rode H. Jejuno-ileal atresia and stenosis / H. Rode, P. Puri // *Newborn Surgery.* — Hodder Arnold London, 2003. — 2nd ed. — 445 p.
66. Suri M. A comparison of circumbilical and transverse abdominal incisions for neonatal abdominal surgery / M. Suri, J.C. Langer // *J. Pediatr. Surg.* — 2011. — Vol. 46. — P. 1076—1080.
67. Sweeney B. Jejunoileal atresia and associated malformations: Correlation with timing of in-utero insult / B. Sweeney, R. Surana, P. Puri // *J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 36. — P. 774—776.
68. The classification of congenital intestinal atresias [letter] / M.R. Davies, J.H. Louw, S. Cywes [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1982. — Vol. 17. — P. 224.
69. Tibboel D. An experimental study of the effect of an intestinal perforation at various developmental stages / D. Tibboel, A.W. van der Kamp, J.C. Molenaar // *Z. Kinderchir.* — 1982. — Vol. 37. — P. 62—66.
70. Todani T. Intestinal atresia due to intrauterine intussusception: analysis of 24 cases in Japan / T. Todani, K. Tabuchi, S. Tanaka // *J. Pediatr. Surg.* — 1975. — Vol. 10. — P. 445—451.
71. Touloukian R.J. Intestinal atresia / R.J. Touloukian // *Clin. Perinatol.* — 1978. — Vol. 5. — P. 3—18.
72. Trends in the management and outcome of jejuno-ileal atresia / N. Kumaran, K.R. Shankar, D.A. Lloyd [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2002. — Vol. 12. — P. 163—167.
73. Tsujimoto K. Experimental intestinal atresia in the rabbit fetus. Sequential pathological studies / K. Tsujimoto, F.E. Sherman, M.M. Ravitch // *Johns Hopkins Med J.* — 1972. — Vol. 131. — P. 287—297.
74. Ultrasonographic detection of intrauterine intussusception resulting in ileal atresia complicated by meconium peritonitis / T. Shimotake, S. Go, T. Tsuda, N. Iwai // *Pediatr. Surg. Int.* — 2000. — Vol. 16. — P. 43—44.
75. Vanderhoof R.S. Jejunal atresia with agenesis of the dorsal mesentery with «Christmas tree» deformity of the small intestine / R.S. Vanderhoof // *Am. J. Surg.* — 1966. — Vol. 111. — P. 443—449.
76. Waldhausen J.H. Improved long-term outcome for patients with jejuno-ileal apple peel atresia / J.H. Waldhausen, R.S. Sawin // *J. Pediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 32. — P. 1307—1309.
77. Werler M.M. Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia / M.M. Werler, J.E. Sheehan, A.A. Mitchell // *Epidemiology.* — 2003. — Vol. 14. — P. 349—354.

Современные проблемные вопросы диагностики и хирургического лечения врожденной низкой обструкции тонкой кишки у новорожденных детей (обзор литературы)**М.Ю. Мигур**

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

Статья посвящена актуальной проблеме детской хирургии — врожденной низкой обструкции тонкой кишки у новорожденных детей. На основе анализа современной литературы освещены вопросы этиологии, эмбриогенеза, классификации, патофизиологии, клинического течения, гистологических изменений атрезированного кишечника, прогностических факторов и смертности при врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей. Приведены особенности пренатальной и постнатальной диагностики этих новорожденных. Подробно освещены современные подходы к тактике и стратегии оказания хирургической помощи.

Ключевые слова: атрезия тонкой кишки, врожденная кишечная непроходимость, эмбриогенез, диагностика, хирургическое лечение, новорожденные дети.

Modern problematic issues of diagnostics and surgical treatment of congenital low intestinal obstruction in neonates (literature review)**M. Migur**

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

The article is devoted to an actual problem of pediatric surgery — congenital low intestinal obstruction in neonates. Issues of the etiology, embryogenesis, classification, pathophysiology, clinical course, histological intestinal changes, prognostic factors and mortality were discussed based on the analysis of contemporary literature. Peculiarities of prenatal and postnatal diagnosis of these newborns, details covered current approaches to the tactics and strategy of surgical care were shown.

Key words: small intestine atresia, a congenital intestinal obstruction, embryogenesis, diagnostics, surgical treatment, newborns.

Сведения об авторах:

Мигур Михаил Юрьевич — н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71. Статья поступила в редакцию 27.11.2016 г.

НОВОСТИ**В ВОЗ сделали важное заявление о вирусе Зика**

«Вирус Зика и связанные с ним последствия остаются значительным и долгосрочным вызовом в сфере здоровья, требующим интенсивных действий, однако они больше не представляют собой чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение», — говорится в сообщении.

Напомним, что вирус Зика — острая инфекционная болезнь обезьян, которая передается человеку через комаров.

Вирус наиболее опасен для беременных женщин, так как вызывает у плода микроцефалию с потенциальными тяжелыми поражениями мозга.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 614.1:313.1:616-053.2

Л.В. Квашнина¹, Е.Е. Шунько², И.Н. Матвиенко¹

Дети первых пяти лет жизни: динамика составляющих в контексте достижения целей тысячелетия. 2 часть*

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина²Национальная академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):73-80

За период 2000–2015 гг. Украина достигла значительных успехов в снижении показателей ранней неонатальной, неонатальной и детской смертности. Однако в вопросах амбулаторно-поликлинической помощи определяются значительные проблемы: с 2008 г. отмечается регрессивный тренд охвата вакцинацией против 10 инфекций, и к 2014 г. зарегистрированы рекордно низкие уровни. Охват БЦЖ снизился до 43,8%, полным курсом против АКДС — до 60,1%, против полиомиелита — до 64,3%, против гепатита В — до 48,5% с последующим ухудшением ситуации к 2016 г. За период 2010–2014 гг. произошли и кадровые изменения, которые сказались на качестве амбулаторно-поликлинической помощи детям: уменьшение количества участковых педиатров с 10200 в 2010 г. до 4900 в 2014 г. с увеличением количества семейных врачей с 8367 в 2009 г. до 11326 в 2014 г., но только 69,14% из них оказывают помощь детскому населению от рождения.

Недостаточное количество современных клинических протоколов, «старение» и нехватка педиатров, отсутствие реально действующей социальной защиты уязвимого детского населения формируют снижение защищенности населения от инфекций и диктуют необходимость широкого внедрения простых, но в то же время действенных технологий, одной из которых является стратегия ВОЗ/ЮНИСЕФ «Интегрированное ведение болезней детского возраста».

Ключевые слова: дети первых пяти лет жизни, достижение целей тысячелетия.

Введение ко 2 части

В первой части статьи мы уже говорили о том, что по прогнозу ООН при сохраняющейся демографической ситуации численность населения Украины уменьшится до 30 млн человек в начале 2060-х годов, и связано это не только с отрицательным приростом населения и снижением уровня рождаемости, но и с изменениями качества жизни украинского населения, что отражается в изменении показателей продолжительности жизни и вероятности смерти в возрастном промежутке 15–60 лет. В таблице 1 приведены данные по некоторым странам Европы, Азии, Африки, Северной Америки, предоставленные ВОЗ в своем отчете по мировой статистике.

Если проанализировать динамику демографической ситуации в странах, перечисленных в таблице 1, кроме Украины, то можно обнаружить общую закономерность: растет продолжительность жизни населения (как мужчин, так и женщин), а также снижается вероятность смерти в возрастной период 15–60 лет жизни, как у мужчин, так и у женщин, причем эта закономерность достаточно стабильна. Совершенно другая ситуация наблюдается в Украине: продолжительность жизни не изменилась,

а вот вероятность смерти в возрастной период 15–60 лет жизни неуклонно растет: к 2011 г. этот показатель вырос на 9% у мужчин и на 7% у женщин.

В основе такой ситуации (в т.ч. ухудшения здоровья детей) лежит целый комплекс как социально-экономических, так и экологических причин: ухудшение качества питания; рост стрессовых ситуаций и нагрузки на психику (в т.ч. детей) в повседневной жизни; уменьшение объема профилактических программ на амбулаторно-поликлиническом уровне оказания помощи; отсутствие эффективных широко внедренных просветительских программ по вопросам формирования культуры здоровья; концентрация вредных производств в районе скопления жилых массивов.

Одной из наиболее важных причин такой удручающей ситуации с состоянием здоровья остается проблема оказания качественной медицинской помощи всем слоям населения, и самыми проблемными звеньями в этом вопросе являются организация оказания медицинской помощи и ее финансовое обеспечение. В каждой стране оказание медицинской помощи организовано по-разному, а поэтому затраты на медицинское обслуживание населения в каждой стране, складывающиеся из нескольких источ-

Таблица 1

Ожидаемая продолжительность жизни, 1990 и 2011 гг.¹

Страна	Ожидаемая продолжительность жизни (при рождении, годы)						Вероятность смерти в возрасте 15–60 лет, на 1000 населения			
	оба пола		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	1990	2011	1990	2011	1990	2011	1990	2011	1990	2011
Германия	76	81	72	78	79	83	157	96	77	51
Литва	71	74	66	68	76	79	287	267	107	92
Словакия	71	76	67	72	75	80	269	170	103	70
Украина	70	71	66	65	75	76	287	310	112	120
Индия	58	65	58	64	59	67	302	247	243	259
Турция	66	76	64	73	68	78	209	123	144	68
США	75	79	72	76	79	81	172	131	91	77
Гондурас	67	74	65	72	69	76	222	163	163	114
Уганда	43	56	40	54	46	57	644	410	516	363

Примечание: ¹ World Health Statistic, 2013. ISBN 978 92 4 156458 8.

* Опубликовано: Педиатрия. Восточная Европа № 3, 2016. Часть 1 читайте в журнале «Перинатология и педиатрия» № 4, 2015; С. 69-73.

Таблица 2

Составляющие финансового обеспечения здравоохранения, %*

Страна	% затрат на здравоохранение от государственного бюджета		Вклад государства (%) в общие затраты на здравоохранение		Вклад частного сектора (%) в общие затраты на здравоохранение		Доля внешних ресурсов (%) в общих затратах на здравоохранение		Социальное страхование как % от государственных затрат на здравоохранение	
	2000 7	2010 8	2000 3	2010 4	2000 5	2010 6	2000 9	2010 10	2000 11	2010 12
Германия	18,3	18,5	79,5	76,8	20,5	23,2	87,2	88,6
Литва	11,6	12,6	69,7	72,9	30,3	27,1	1,7	1,3	71	81
Словакия	9,4	14,5	89,4	64,5	10,6	35,5	98,2	89,9
Украина	8,4	12,7	51,8	56,6	48,2	43,4	0,5	0,6	0	0,5
Индия	7,4	6,8	26	28,2	74	71,8	0,5	1,3	18,3	19,0
Турция	9,8	17,8	62,9	74,8	37,1	25,2	0,1	0	55,5	57,0
США	17,1	19,9	43,2	48,2	56,8	51,8	80,3	86,4
Гондурас	18,1	17,1	54,2	49,8	45,8	50,2	2,5	4,9	13,7	24,3
Уганда	7,3	10,8	26,8	23,1	73,2	76,9	28,3	27,6	0	0

Примечание: * – World Health Statistic, 2013. ISBN 978 92 4 156458 8.

Таблица 3

Затраты на здравоохранение на душу населения (в пересчете на дол.), 2000 и 2010 гг.*

Страна	Общие затраты на здравоохранение, на душу населения, дол.		Государственные затраты на душу населения, дол.	
	2000	2010	2000	2010
Германия	2679	4654	2131	3334
Литва	560	1286	390	937
Словакия	604	2097	540	1352
Украина	184	527	96	298
Индия	65	126	17	36
Турция	454	1039	286	777
США	4703	8233	2032	3967
Гондурас	170	340	92	169
Уганда	46	117	12	27

Примечание: * – World Health Statistic, 2013. ISBN 978 92 4 156458 8.

Таблица 4

Обеспеченность медицинским персоналом и коечным фондом*

Страна	Врачи	Средний медперсонал	Стоматологи	Общественное здравоохранение	Социальные работники	Психиатры	Больниц на 100000 населения 2010 г.	Госпитальные койки	Психиатрические койки
Германия	36,9	113,8	7,9	82	...
Литва	36,4	70,6	7,3	1,8	2,8	68	...
Словакия	30	...	5	1,1	1,5	64	6,9
Украина	35,2	64,1	6,7	1,0	...	87	9,4
Индия	6,5	10	0,8	...	0,5	0,05	...	9	0,2
Турция	17,1	24	2,9	2,5	...	0,2	1,6	25	1,0
США	24,2	98,2	0,8	...	30	3,4
Гондурас	3,7	10,8	0,1	0,4	7	0,5
Уганда	1,2	13,1	0,05	0,4	5,0	0,3

Таблица 5

Динамика показателей смертности по периодам, 1990 и 2011 гг., на 1000 рожденных живыми, %*

Страна	Неонатальная смертность		Младенческая смертность		Детская смертность	
	1990	2011	1990	2011	1990	2011
Германия	4	2	7	3	9	4
Литва	10	3	14	5	17	6
Словакия	12	4	16	7	18	8
Украина	8	5	17	9	19	10
Индия	47	32	81	47	114	61
Турция	29	9	60	12	71	15
США	6	4	9	6	11	8
Гондурас	22	11	43	18	55	21
Уганда	39	28	106	58	178	90

Примечание: * – World Health Statistic, 2013. ISBN 978 92 4 156458 8.

ников, имеют совершенно разные доли: отчисления из бюджета, внешние дотации, частный сектор медицины (табл. 2). При стандартном анализе, как правило, все эти составляющие суммируются, после чего и выводится показатель финансового обеспечения медицинского обслуживания на душу населения (табл. 3).

Анализируя информацию таблиц 2 и 3, становятся понятными некоторые причины того, что продолжительность жизни у граждан Украины не изменяется к лучшему, а вероятность умереть в возрасте 15–60 лет растет. Это — недостаточное финансирование здравоохранения, что напрямую связано с экономическим развитием страны, а также отсутствие гарантий социальной защиты населения при сравнимой с другими развитыми странами обеспеченности населения страны доступной качественной медицинской помощью, врачебным персоналом и коечным фондом (табл. 4).

Несмотря на стабильную положительную динамику показателей неонатальной, младенческой и детской смертности (табл. 5), ситуация с оказанием медицинской помощи в Украине, как у страны Европейского региона, остается очень не простой.

Ранняя неонатальная смертность

Для оценки эффективности оказания акушерской (антенатальной и стационарной) и неонатологической помощи во всем мире используется показатель соотношения мертворождаемости и ранней неонатальной смертности. По смещению соотношения частоты мертворождений и частоты случаев ранней неонатальной смертности можно судить об организации работы акушерской и неонатологической служб, как на уровне государства, так и на уровне региона и отдельно взятого лечебного учреждения. Результаты надежных высококачественных исследований свидетельствуют о том, что удельный вес мертворождаемости в структуре перинатальных потерь должен составлять около **53–55%**. Смещение показателя в сторону части мертворождений свидетельствует о недостаточной антенатальной охране плода и акушерской помощи в родах, а вот смещение в сторону увеличения части ранней неонатальной смертности свидетельствует как о недо-

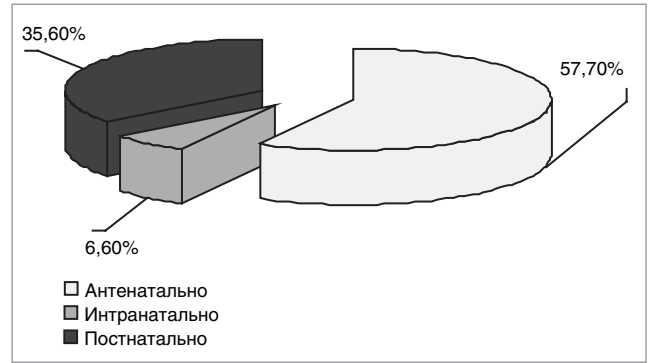


Рис. 1. Структура перинатальной смертности по периодам, Украина, 2014 г., % [1, 2, 5]

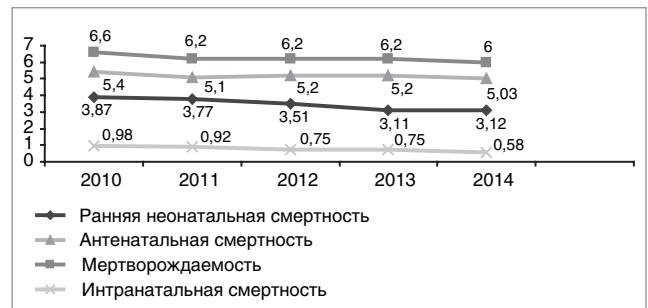


Рис. 2. Динамика составляющих показателя перинатальной смертности, Украина, 2010–2014 гг., на 1000 рожденных живыми и мертвыми [1, 2, 5]

статочной антенатальной и интранатальной помощи, так и о недостаточном уровне оказания реанимационной и интенсивной помощи новорожденному ребенку.

За 2014 г. в структуре перинатальной смертности на долю ранней неонатальной смертности пришлось **35,6%** (рис. 1), а вот удельный вес мертворождений среди перинатальных потерь составил **64,3%**.

В целом, за период с 2000 г. отмечается положительная динамика показателей мертворождаемости (Часть 1

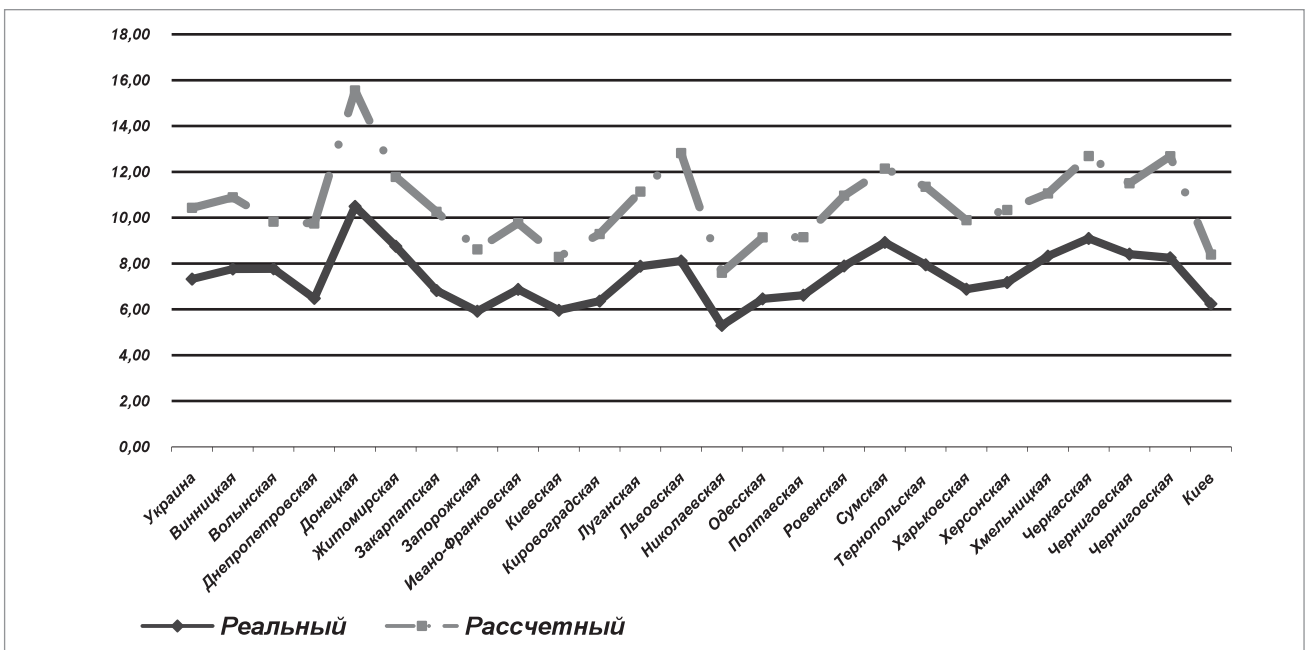


Рис. 3. Показатель ранней неонатальной смертности (реальный и расчетный) в разрезе по областям Украины за 2014 г., на 1000 рожденных живыми [2]

статей) и ранней неонатальной смертности, а также их соотношения: в начале 2000-х годов частота мертворождений превышала частоту ранней неонатальной смертности в 3,0–3,2 раза; в 2010 г. отмечено четкое улучшение ситуации (соотношение 1,6:1), которое сохраняется до настоящего момента (в 2014 г. соотношение составило 1,8:1), (рис. 2).

Известным является тот факт, что показатель ранней неонатальной смертности (точно так же, как и перинатальной) зависит от массы тела ребенка при рождении: чем меньше масса тела, тем выше риск у ребенка умереть в неонатальном периоде или реализовать тяжелое заболевание и погибнуть в более позднем периоде. Дети с массой тела при рождении более 1500,0 г имеют больше шансов выжить и дальше развиваться без какого-либо тяжелого заболевания. По расчетным данным ВОЗ, ориентировочный показатель ранней неонатальной смертности среди детей с массой тела при рождении $\geq 1500,0$ г должен быть не более **1 на 1000** рожденных живыми и мертвыми. В Украине же, несмотря на позитивную динамику всех показателей, уровень смертности в этой группе детей превышает стандарт в **1,7 раза** (в некоторых областях Украины – в 2,5 раза) [1, 2].

И есть еще один интересный момент, который относится к распределению рожденных детей по весовым категориям (правило **1–1,5%**). Если взять во внимание расчетный удельный вес детей с весовой категорией 500,0–999,0 г и 1000,0–1499,0 г (**по 1–1,5%**), то расчетный показатель ранней неонатальной смертности составил бы за 2014 г. **7,32%** (вместо официального **3,11%**) (рис. 3) [2]. На самом деле официально представленный в украинской статистической отчетности удельный вес детей с весовой категорией 1000–1499 г составил **всего 0,5%** среди всех родившихся живыми в 2014 г.

Неонатальная смертность

Количество неонатальных смертей в мире снизилось с 1990 по 2012 гг. на 36%: с 4,4 млн до 3,0 млн (33 на 1000 живорожденных в 1990 г. и 21 на 1000 живорожденных в 2012 г.), хотя доля неонатальных смертей в возрастной структуре смертности детей первых пяти лет жизни увеличилась с 36% в 1990 г. до 43% в 2011 г., а в течение последних лет лидирующей причиной неонатальной смертности является недоношенность [8, 10]. То есть, для дальнейшего количественного и качественного улучшения показателя младенческой смертности важное значение

Таблица 6

Структура причин летальности новорожденных детей в акушерских стационарах, Украина, 2013–2014 гг.

Причина летальности	2013	2014
Внутричерепная родовая травма	18,2	33,3
Гипоксия/асфиксия в родах	1,5	1,6
Дыхательные расстройства	3,5	2,9
Врожденные пневмонии	5,3	4,3
Инфекции перинатального периода	15,0	4,1
Бактериальный сепсис новорожденных	42,7	24,2
ВЖК и САК*	20,2	17,1
Врожденные аномалии	1,7	1,5
Геморрагическая болезнь новорожденных		
Состояния перинатального периода	1,4	1,2

Примечания: * – ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; САК – субарахноидальное кровоизлияние.

имеет обеспечение доступности качественной и эффективной медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным детям. И этот постулат в полной мере относится также и к ситуации в Украине.

В структуре смертности детей первого года жизни (младенческая смертность) срабатывает общеизвестное правило 2/3, а именно: 2/3 от общего количества умерших детей в возрасте до 1 года жизни умирают в первые 28 дней жизни; среди умерших в неонатальный период 2/3 умирают в первые 0–6 дней жизни. Так, в Украине в 2014 г. среди умерших детей 1 года жизни в первые 28 дней жизни умерли **61,2%** детей (что и составило 2/3) и показатель неонатальной смертности составил **4,69%**.

Если рассматривать структуру причин летальности новорожденных детей в акушерских стационарах за период 2013–2014 гг. (табл. 6), то видно, что лидирующее положение занимают предотвратимые на акушерском этапе причины, а именно внутричерепные родовые травмы. А вот перинатальные инфекции и бактериальный сепсис новорожденных сдают свои позиции: их доля в структуре уменьшается.

Детская смертность

За последние десятилетия в мире удалось достичь огромного прогресса в вопросах защиты детских жизней: с 1990 по 2011 гг. детская смертность в мире снизилась на **41%**. Большой успех в этом поле достигнут и в Украине:

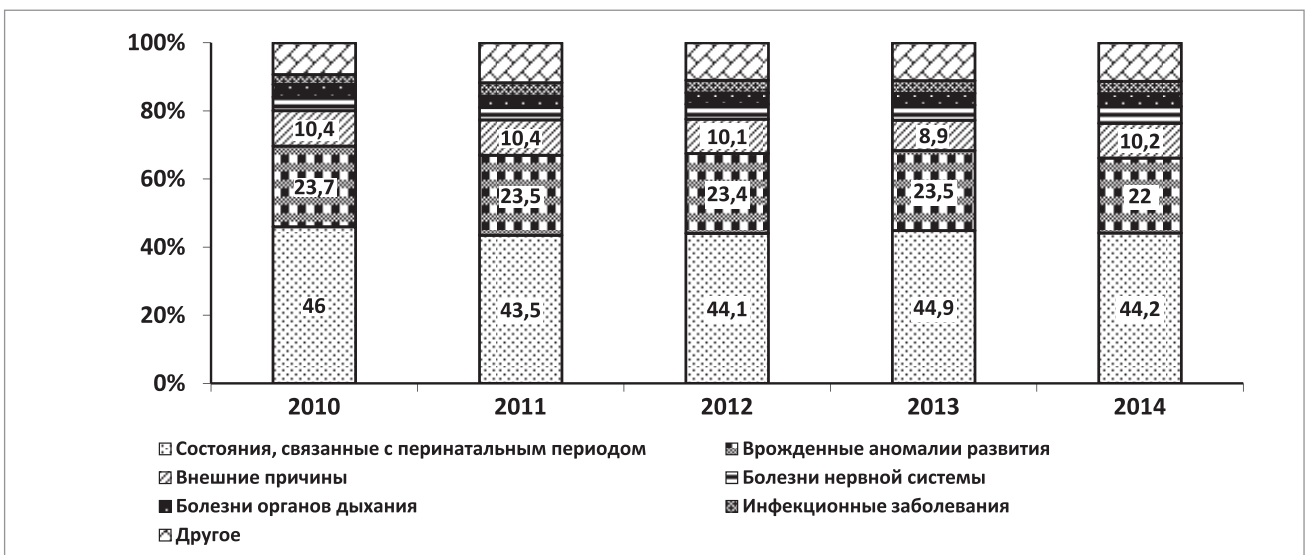


Рис. 4. Структура смертности у детей в возрасте до 5 лет жизни, Украина, 2010–2014 гг., %

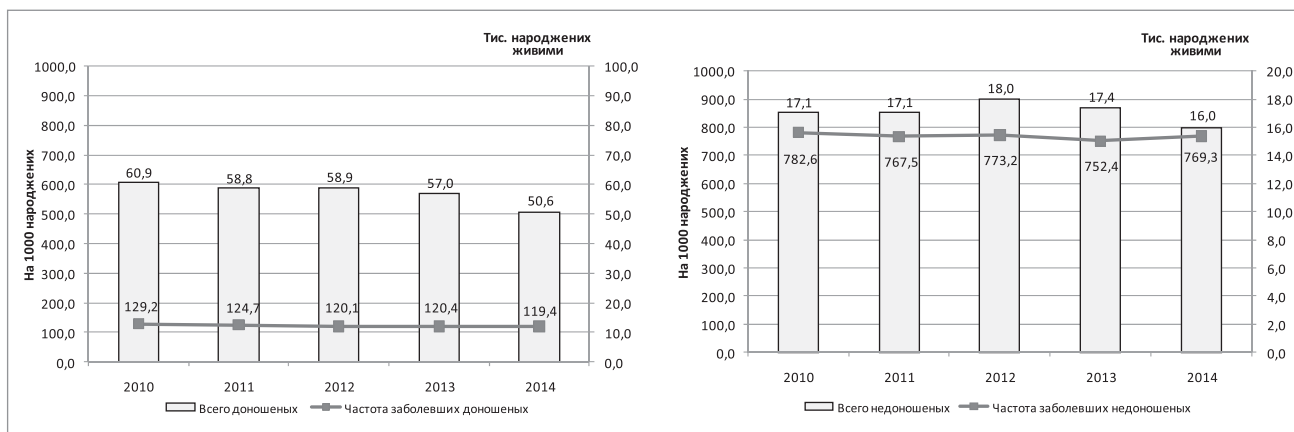


Рис. 5. Частота заболевших новорожденных детей, Украина, 2010–2014 гг., на 1000 соответствующей популяции: 5а — доношенных новорожденных, 5б — недоношенных новорожденных

показатель детской смертности снизился с 15,6‰ в 2000 г. до 9,3‰ в 2014 г. (на 40,3%), а показатель младенческой смертности — с 11,9‰ в 2000 г. до 8,0‰ в 2014 г. (на 25%). Особенности структуры младенческой смертности освещены в 1-й части статьи, но хотелось бы все-таки сконцентрировать внимание на структуре смертности детей 1 года жизни в стационаре и вне его: в 2014 г. первое место заняли травмы и отравления (33,1%); симптомы, признаки и неточно определенные состояния (24,1%); болезни органов дыхания (13,8%), что свидетельствует о наличии социальных проблем, а также о низком уровне подготовки родителей по безопасному уходу за детьми раннего возраста в домашних условиях.

А вот в структуре смертности детей первых пяти лет жизни в течение последних лет определяется стабильная ситуация (рис. 4) [1]. Известен тот факт, что смертность детей первого года жизни является определяющей в формировании показателя детской смертности, а поэтому на первых местах среди причин находятся состояния, связанные с перинатальным периодом и врожденные аномалии развития. А вот на третьем месте — абсолютно предотвратимые внешние причины (травмы и отравления). Именно поэтому решающим фактором в процессе дальнейшего снижения показателя детской смертности будет дальнейшее внедрение эффективного антенатального и перинатального скрининга, детальное консультирование родителей по созданию зоны безопасности для развития ребенка, рациональной смены организационных и клинических подходов к оказанию помощи беременным и детям.

Заболееваемость детей и вакцинация

Тенденция изменения состояния здоровья детей в Украине носит негативный характер (несмотря на улучшение показателей смертности в этой группе детей), а именно: по данным официальной статистики, у каждого седьмого ребенка при рождении отмечаются отклонения в состоянии здоровья, а после рождения частота больных детей увеличивается [5, 6]. Это четко видно на рис. 5а и 5б: за период с 2010 г. частота заболевших доношенных новорожденных практически не изменилась, хотя уменьшилось количество рожденных детей (рис. 5а). Такая же динамика наблюдается и с частотой больных недоношенных новорожденных, которая за последние пять лет остается достаточно высокой (рис. 5б).

По официальным статистическим данным о заболеваемости и распространенности болезней среди детей 0–17 лет жизни, эти показатели за последние пять лет

имеют четкую тенденцию к снижению (рис. 6). Анализ данных, приведенных на рисунках 5 и 6, еще раз подтверждает тот факт, что беременность, роды и первые пять лет жизни играют самую решающую роль не только в формировании трудоспособного зрелого будущего, а также и показателей в стране.

Одним из наиболее важных аспектов снижения уровня смертности и заболеваемости у детей, а также снижения частоты тяжелого течения и развития осложнений от инфекций является вакцинация. В зависимости от уровня экономического развития, каждая страна выбирает для себя перечень «управляемых» инфекций в соответствии с потребностями не только страны, а и региона. Так, например, в Германии обязательной является вакцинация против 18 инфекций. Эффект от специфической иммунопрофилактики продемонстрирован в огромном количестве исследований. К примеру, исследования, проведенные в 11 странах Западной Европы, продемонстрировали, что стоимость лечения 1 случая заболевания корью составляет 209–800 евро, в то время как затраты на вакцинацию против кори и контроль — 0,17–0,97 евро на человека. Последние 30 лет иммунопрофилактики в Европейском регионе ВОЗ принесли очень значительные плоды: с 2002 г. данный регион стал свободным от полиомиелита, а за последнее десятилетие количество случаев кори уменьшилось более чем на 90%. В 2011 г. вакцинация против кори в мире составила 84% в группе детей 12–23 месяцев жизни, а в странах-членах ВОЗ ее уровень достиг 90%.

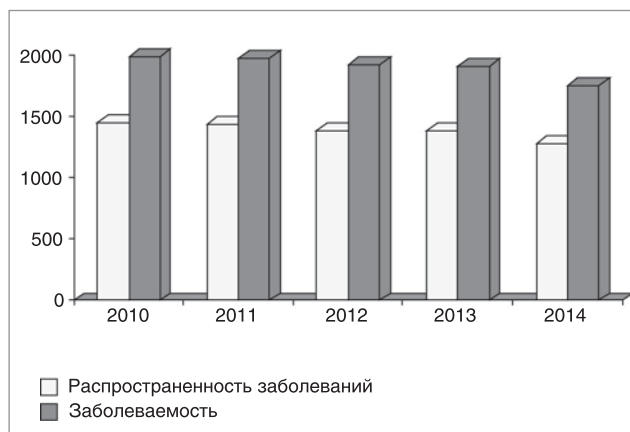


Рис. 6. Заболеваемость и распространенность заболеваний среди детей 0–17 лет, Украина, 2010–2014 гг., на 1000 соответствующего населения [5]

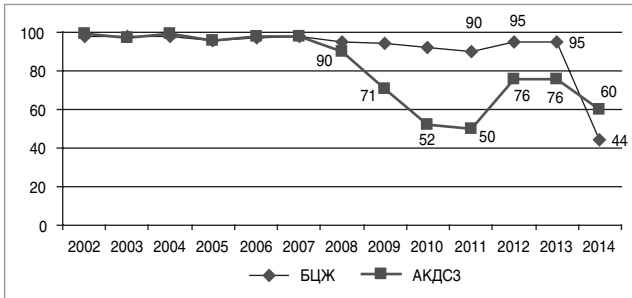


Рис. 7. Динамика охвата вакцинацией: БЦЖ и АКДС (3 вакцинации), Украина, 2002–2014 гг., %

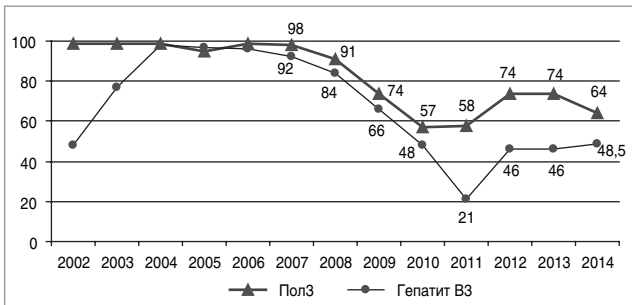


Рис. 8. Динамика охвата вакцинацией: полиомиелит (3 вакцинации), гепатит В (3 вакцинации), Украина, 2002–2014 гг., %

В Украине согласно двум законодательным документам (Закон Украины «Про защиту от инфекционных заболеваний» и «Программа по иммунопрофилактике до 2015 года») предусмотрено финансирование вакцинации против 10 инфекционных заболеваний: туберкулеза, вирусного гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, инфекции вызываемой *Neisseria meningitidis* (Hib), кори, паротита и краснухи. На рынке Украины представлены как моновакцины, так и комбинированные вакцины, безопасность которых высока, а уровень реактогенности по сравнению с моновакцинами не увеличен.

За последнее десятилетие календарь вакцинаций пересмотрен три раза: в 2006, 2011 и 2015 гг.; а вообще за годы независимости Украины проведено шесть пересмотров действующего календаря вакцинаций. Но для того, чтобы от вакцинации получился достоверный эпидемиологический эффект, необходим охват вакцинацией как минимум 95% населения; при этом очень важным является своевременность проведения вакцинаций в определенные календарные сроки и полнота вакцинации. Если на примере четырех инфекций рассмотреть динамику охвата вакцинациями детей первого года жизни, то видно, что до 2007 г. включительно охват вакцинацией был постоянно высоким (98–99%). С 2008 г. отмечается регрессивный тренд, и в 2014 г. зарегистрирован рекордно низкий охват вакцинацией: охват БЦЖ снизился до 43,8%, полным курсом АКДС (3 вакцинации) — до 60,1%, против полиомиелита (3 вакцинации) — до 64,3%, против гепатита В (3 вакцинации) — до 48,5% (рис. 7, 8) [1, 4, 7]. В 2015 г. ситуация с вакцинацией оказалась еще хуже.

По мнению экспертов ЮНИСЕФ и ВОЗ, в Украине сложилась очень неблагоприятная ситуация с «управляемыми» инфекциями, обусловленная в первую очередь неполным и нерегулярным централизованным обеспечением вакцинами за счет государственного бюджета. То есть самыми незащищенными остались самые уязви-

мые слои населения: дети из неполных семей, из сельских районов, из семей с низким уровнем дохода, многодетных семей. Некоторое увеличение охвата вакцинацией в 2012–2013 гг. сменилось в 2014 г. значительным снижением этих показателей.

Но есть еще одна проблема: это вакцинация против дополнительных инфекций (инфекции, вызванные ротавирусом, пневмококком, RSV, вирусом гриппа). Данные виды вакцинации полностью лежат на финансовых возможностях родителей. А это значит, что подавляющая часть детского населения (даже из группы высокого риска заболевания инфекциями, вызванными данными возбудителями) останется не вакцинированной. Известно, что больные дети (а особенно больные недоношенные дети) наиболее подвержены приобретенной инфекционной заболеваемости, и именно у этой категории пациентов высокий риск тяжелого течения любой инфекции и развития различных осложнений с наибольшей частотой летальных исходов. Именно на категорию преждевременно рожденных детей и должна быть направлена обязательная дополнительная вакцинация, причем не за счет родителей. Такой подход является резервом в дальнейшем снижении тяжелой инфекционной заболеваемости и смертности детей от «управляемых» инфекций в группе детей с массой тела менее 1500,0 г при рождении, которых в 2014 г. родилось 3427, а к концу первого года жизни выжило 2263 (66%) [1].

Организация помощи детям и реформы

Количество медицинских учреждений системы МЗ Украины, в которых оказывалась помощь детям, в 2014 г. насчитывала специализированную больницу «Охматдет», 27 областных детских больниц, 59 детских городских больниц, 4 инфекционных больницы, 2 туберкулезные больницы для детей, 39 домов ребенка и 101 санаторий; общее количество детских коек по стране в 2014 г. составило 43668 [5]. Причем в результате реструктуризации коечного фонда и изменения структуры лечебных учреждений за период 2010–2014 гг. сократилось 9840 детских коек, что привело к уменьшению обеспечения стационарными койками с 66,3 на 10 тыс. детского населения в 2010 г. до 57,50 в 2014 г. Это сокращение произошло за счет закрытия маломощных детских городских больниц (с 94 до 59) и одной детской туберкулезной больницы.

Опыт многих стран уже давно продемонстрировал очень простую, но важную закономерность: чем ниже уровень развития первичного звена медико-санитарной помощи, тем неэффективнее и затратнее является система здравоохранения в стране. Последние пять лет в стране проходит реформирование этого самого звена, результатом чего явилось увеличение лечебных учреждений семейной медицины: с 4729 в 2012 г. до 5656 в 2014 г. (около 65% размещены в сельской местности), а количество семейных врачей возросло с 8367 в 2009 г. до 11326 в 2014 г., но только 69,14% из них оказывают помощь детскому населению от рождения. При этом уменьшилось количество участковых педиатров с 10200 в 2010 г. до 4900 в 2014 г. За этот же период общее количество врачей

Таблица 7

Обеспеченность городского детского населения 0–17 лет педиатрами, Украина, 2010–2014 гг.

Показатель	2010	2011	2012	2013	2014
Обеспеченность на 10 тыс. городского детского населения 0–17 лет	10,20	9,30	6,20	5,70	4,9

Таблица 8

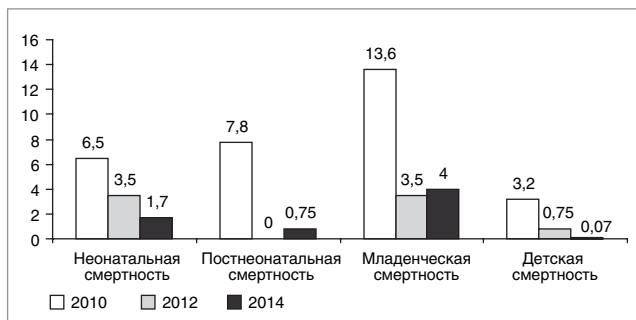


Рис. 9. Результаты пилотного внедрения стратегии ВОЗ/ЮНИСЕФ «Интегрированное ведение болезней детского возраста» во II пилотном районе, 2010, 2012, 2014 гг., ‰ (отчет фазы раннего внедрения стратегии ВОЗ/ЮНИСЕФ «Интегрированное ведение болезней детского возраста» в Украине)

педиатров уменьшилось с **14400** до **10940** [5]. Такая кадровая ситуация ухудшается еще и тем, что на уровне первичного звена и в районных стационарах работает большое количество медицинских работников пенсионного и глубоко пенсионного возраста, что по сути повышает дефицит врачебных кадров.

Динамика обеспеченности педиатрами на 1000 детского населения наглядно показана в таблице 7 [1, 5, 6].

Оказание медицинской помощи детскому населению требует определенных навыков и знаний. Учитывая то, что у большинства больных детей наблюдается сразу несколько клинических симптомов различных заболеваний, оказание медицинской помощи семейными врачами является несколько сложным, особенно учитывая отсутствие определенного оснащения (например, отоскопы) на уровне амбулаторий и фельдшерских пунктов. Популяционные исследования, проведенные в США, продемонстрировали такую закономерность: более 60% детей имеют как минимум 1 заболевание, около 20% детей — комбинацию из 3 проблем/заболеваний, а у около 50% детей регистрируются различные психиатрические расстройства (наиболее частые — расстройства поведения).

Любой стране для оказания качественной помощи необходимы стандарты, которые эта страна может внедрить. Именно поэтому в Украине с 2008 г. начался процесс адаптации стратегии ВОЗ/ЮНИСЕФ «Интегрированное ведение болезней детского возраста» (ИВБДВ), которая на сегодня является тем самым уникальным стандартом, который может качественно сработать в условиях реформирования и кадрового дефицита. Более 100 стран в мире уже адаптировали и внедрили у себя стратегию ИВБДВ для снижения детской заболеваемости и смертности.

На рисунке 9 приведены результаты пилотного внедрения стратегии ИВБДВ в одном из пилотных районов (такая тенденция достигнута и в других пилотных районах).

В результате пилотного внедрения ИВБДВ удалось достигнуть не только улучшения показателей, но и значительного повышения качества оказания медицинской помощи детям и уровня удовлетворенности родителей.

И еще один важный вопрос: оказание стационарной помощи детскому населению, которое на уровне районных больниц также имеет определенные сложности. В 2013 г. эксперт ВОЗ при поддержке МЗ Украины провел

Основные проблемы, выявленные при оценке 7 районных медицинских учреждений стационарной помощи детям, Украина, 2013 г.

№	Проблема	Частота выявления, %
1	Отсутствие показаний к госпитализации	61
2	Неверный диагноз	61
3	Несоответствующее лечение	61
4	Полипрагмазия	81
5	Ненадлежащий мониторинг	82
6	Неполная оценка статуса питания	91
7	Ненадлежащее использование инфузионных растворов	54

Примечание: Mission report — Marzia Lazzarini MD, DTMH, MSc, PhD.

независимую оценку 7 районных больниц на предмет оценки качества оказания стационарной помощи детям первых пяти лет жизни. Эксперты выявили ряд проблемных вопросов, которые влияют не только на качество медицинской помощи, но и на уровень детского здоровья. Наиболее значимые проблемы сгруппированы в таблице 8.

Как демонстрируют данные такого независимого «среза», одного только сокращения коечного фонда и переориентации медицинской помощи детям на семейную медицину для решения всех этих проблем явно недостаточно. По мнению международных экспертов, самыми насущными и действенными путями устранения этих проблем являются пересмотр действующих клинических протоколов, адаптация пособия ВОЗ/ЮНИСЕФ «Оказание стационарной помощи детям», пересмотр подходов к кадровому потенциалу.

Выводы

Безусловно, за период 2000–2014 гг. Украина достигла значительных результатов в улучшении оказания медицинской помощи детям. Практически полностью реформирована перинатальная помощь, что проявляется не только в изменении клинических подходов, но и в радикальном пересмотре организационных аспектов: изменение регионализации перинатальной помощи, открытие современных перинатальных центров в половине областей Украины, новые клинические протоколы. Начато внедрение системы катamnестического наблюдения за новорожденными детьми.

Страна пошла по пути оптимизации первичного звена медико-санитарной помощи детям путем адаптации и пилотирования стратегии ВОЗ/ЮНИСЕФ «Интегрированное ведение болезней детского возраста». Достигнуты поставленные перед страной цели тысячелетия.

Но в то же время, мы начинаем по многим причинам утрачивать достигнутое. Большинство причин должны быть решены на уровне государства. Современные темпы жизни не дают времени на медленное «раскачивание лодки» реформирования медицинской помощи. Потому каждый шаг по изменению организации здравоохранения в стране должен быть тщательно продуман и выверен специалистами высокого класса, для того чтобы в период реформ уязвимое детское население не оказалось без своевременной, доступной, качественной медицинской помощи на всех уровнях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна служба статистики України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>. — Назва з екрана.
2. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини MATRIX — BABIES: аналітично-статистичний довідник протягом 2014 року щокварталу (до звіту Донецької області не увійшли дані за третій квартал 2014 року з міст Макіївка, Шахтарськ, Харцизьк, Селидове, Ясинувата; до звіту Луганської області не увійшли дані за третій квартал 2014 року) / МОЗ України; ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». — Київ, 2015. — С. 49.
3. Цілі розвитку тисячоліття. Україна 2013: Національна доповідь. — Київ, 2013. — С. 176.
4. Цілі розвитку тисячоліття. Україна 2015: Національна доповідь. — Київ, 2015. — С. 80—89.
5. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України за 2014 рік / МОЗ України; ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». — Київ, 2015. — 452 с.
6. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України за 2013 рік / МОЗ України; ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». — Київ, 2014. — 423 с.
7. Child health measurement and indicators — an update in a gaps perspective. — RICHE Work Package 2. — Stockholm, 2011.
8. Countdown to 2015: Maternal, Newborn and Child survival. — WHO and UNICEF, 2012.
9. Ukraine: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2013 revision. — Data as of June 27, 2014.
10. World health statistics 2013. — WHO, 2013. — ISBN 978 92 4 156458 8.

Діти перших п'яти років життя: динаміка складових у контексті досягнення цілей тисячоліття. 2 частина*Л.В. Квашніна¹, Є.Є. Шунько², І.Н. Матвієнко¹*¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна²Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

За період 2000–2015 рр. Україна досягла значних успіхів у зниженні показників ранньої неонатальної, неонатальної та дитячої смертності. Але ще залишається низка проблемних питань на амбулаторному рівні надання медичної допомоги дітям: з 2008 р. відмічається регресивний тренд охоплення населення вакцинацією проти 10 інфекцій, який у 2014 р. досяг низького рівня з подальшим погіршенням ситуації на початку 2016 р. Охоплення БЦЖ знизилось до 43,8%, повним курсом АКДС — до 60,1%, проти поліомієліту — до 64,3%, проти гепатиту В — до 48,5%. За період 2010–2014 рр. також відбулись кадрові зміни, які відобразились на якості надання медичної допомоги дітям на амбулаторному рівні: зменшилась кількість дільничних педіатрів із 10200 до 4900 з паралельним зростанням сімейних лікарів (з 8367 до 11326), з яких тільки 69,14% надають медичну допомогу дітям від народження.

Недостатня кількість сучасних клінічних протоколів, «старіння» та нестача лікарів-педіатрів, відсутність реально діючого соціального захисту дитячого населення диктують необхідність широкого впровадження простих, але водночас дієвих технологій, однією з яких є стратегія ВООЗ/ЮНІСЕФ Інтегрованого ведення хвороб дитячого віку.

Ключові слова: діти перших п'яти років життя, досягнення цілей тисячоліття.

Children of the first five years of life: the dynamics of the components in the context of achievement of the Millennium Development Goals. Part 2*L.V. Kvashnina¹, E.E. Shun'ko², I.N. Matvienko¹*¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv²P.L. Shupik National Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

From 2000 the Ukraine dramatically declines the main data (early neonatal, neonatal and under five mortality rates). But from the other side there are lots of problems at the primary medical care level exist: there is regressive trend of complete vaccination coverage from 2008th. F.e. in 2014th the coverage of BCG was 43.8%, the coverage of vaccination against measles, diphtheria, tetanus declined till 60.1%; against polio — till 64.3%, against hepatitis B — till 48.5% with subsequent worsening of this situation at the beginning of 2016th. For the period 2000–2014th there have been changes in medical personnel: the number of district pediatricians decreased from 10.200 in 2010th till 4.900 in 2014th with simultaneous increasing of number of family doctors from 8.367 in 2009th till 8.367 in 2014th, but only 69.14% out of family doctors can take medical care for children from neonatal age.

Lack of modern clinical guidelines, «ageing» and lack of pediatricians, lack of real social protection of child population dictate the need for the widespread implementation of simple but at the same time effective technologies the one of the which is WHO/UNICEF strategy Integrated Management of Childhood Illness.

Key words: children of the first five years of life, the achievement of the Millennium Goals.

Сведения об авторах:

Квашніна Людмила Викторовна — д.мед.н., проф. зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и пренатальных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56.

Шунько Елизавета Евгеньевна — д.мед.н., проф., зав. каф. неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044)236-09-61.

Матвієнко І.Н. — к.мед.н. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

УДК-616.13/.14-018.2-007.17-053.2-092:614.876

О.А. Ошлянська¹, Ю.Ю. Гиндич², Т.О. Белінгіо²,
О.М. Студенікіна², К.В. Грищенко², Л.О. Цвет²

Клінічні прояви судинних порушень у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, що мешкають у зоні радіаційного контролю

1ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна
2ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):81-85; doi 10.15574/PP.2016.68.81

Мета — визначити особливості клінічних проявів уражень серця і судин у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, що мешкають у зоні радіаційного контролю.

Пацієнти та методи. Ретроспективно проаналізовано дані профілактичних клінічних оглядів, проведених на базі консультативної дитячої поліклініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», додатково проведено ретроспективний аналіз 101 виписки з історій хвороб стаціонару клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», проаналізовано скарги хворих, опис об'єктивного статусу та дані інструментальних методів обстеження: ЕКГ, УЗД серця, дані РЕГ. Дані обстеження дітей із зони радіаційного контролю порівнювалися з ретроспективними даними обстеження дітей з інших регіонів мешкання.

Результати. Встановлено, що в дітей із зони радіаційного контролю прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини зустрічалися частіше, ніж в екологічно-чистих зонах. Серед обстежених дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини патологія серцево-судинної системи реєструвалися частіше, ніж у дітей без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Скарги, що свідчили про функціональні порушення з боку серцево-судинної системи, мікроаномалії розвитку серця за даними УЗД серця, функціональні порушення функції судин за даними РЕГ у дітей з радіаційно-контрольованих територій та проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини виявлялись частіше, ніж у пацієнтів з екологічно чистих зон.

Висновки. Встановлено високу частоту реєстрації ознак сполучнотканинних дисплазій, яка була вищою в дітей з обтяженим радіаційним анамнезом. Виявлено більшу частоту функціональних порушень із боку судин і мікроаномалій серця в дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини з радіаційно обтяженим анамнезом. Судинні порушення при недиференційованій дисплазії сполучної тканини потребують подальшого поглибленого дослідження.

Ключові слова: судинні порушення в дітей, недиференційована дисплазія сполучної тканини, аварія на ЧАЕС, діти, зони підвищеного радіаційного контролю.

Вступ

Дослідження останніх років значною мірою розширили наукові уявлення про роль недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) у розвитку численної кількості патологій, значну частку якої становили ураження серцево-судинної системи (ССС).

Структурні аномалії внутрішніх органів при НДСТ, на думку багатьох дослідників, призводять до погіршення перебігу захворювань ССС і нервової системи, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок і органів дихання, що обумовлено не лише дисметаболічними процесами, але й порушеннями моторики органів, змінами їх функціональних можливостей і особливостями кровотворення, які в сукупності призводять до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів в організмі [11, 12, 13, 18, 22, 23, 26]. Серед проявів НДСТ при всіх її фенотипах виявляються аномалії розвитку серця та судин [14]. Найчастіше спостерігаються клапанно-хордальні аномалії. Багато дослідників визначають їх УЗД-критерії та описують клінічні асоціації з ураженням інших внутрішніх органів та опорно-рухового апарату [3, 10, 21, 24, 25, 27].

Проте не виключено, що існують і мікроструктурні дефекти, які спричиняють порушення транспортних функцій клітинних мембран і не завжди можуть бути уточнені при стандартному клінічному обстеженні. Саме такі метаболічні порушення з боку серцевого м'язу та судинної стінки призводять до розвитку життєво небезпечних станів у дітей з НДСТ незалежно від ступеня виразності макроструктурних змін (пролапсів клапанів, аномалій хордального апарату серця, аневризми) [14].

Судинний ендотелій є однією з важливих тканинних систем організму людини. Дослідження останніх років переконливо свідчать про існування окремої ролі порушення функції ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань [7, 9, 15]. Його клітини першими зустрічаються з реактивними вільними радикалами кисню і азоту, з окисненими і з високим рівнем холестерину, глюкози, уражуються завдяки гідростатичному тиску в судинах. Усі ці фактори призводять до пошкодження ендотелію, розвитку його дисфункції та клінічних проявів різних захворювань (ангіопатії, атеросклероз, гіпертонічна хвороба, коронарна недостатність, інфаркт міокарда, діабет та інсулінорезистентність, ниркова недостатність, спадкові та набуті порушення обміну, ендокринні вікові порушення, дихальні легеневі патології тощо). Важливу роль у розвитку дисфункції ендотелію відіграє порушення вегетативної інервації. Попередні дослідження вказують на наявність вегетативного дисбалансу при НДСТ і виявлену залежність між кількістю зовнішніх фенотипових її ознак і захворюваністю на вторинну патологію [1, 2, 16].

Ендотелій є найбільш радіочутливим елементом судинної стінки. Незважаючи на значний час, який минув після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), медичні наслідки катастрофи залишаються однією з актуальних проблем сучасної медицини. Спостерігається неухильне зростання соматичної патології серед постраждалих контингентів [4, 6, 8, 17, 19]. Тому увага багатьох науковців прикута до вивчення спільних патогенетичних механізмів розвитку ендотеліальної та вегето-судинної дисфункції у патогенезі серцево-судинних уражень при НДСТ [5, 20].

Мета роботи — визначити особливості клінічних проявів уражень серця і судин у дітей з НДСТ, що мешкають у зоні радіаційного контролю.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно аналізувалися дані профілактичних клінічних оглядів, проведених на базі консультативної дитячої поліклініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Серед оглянутих дітей з ознаками НДСТ 32 дитини обстежувалися додатково з використанням електрокардіографії (ЕКГ), результати порівнювалися з групою дітей без НДСТ відповідного віку.

Додатково для виявлення судинних порушень проводився ретроспективний аналіз 101 виписки з історій хвороб стаціонару клініки ДУ «Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України» (76 пацієнтів з ознаками НДСТ, 25 дітей — без ознак НДСТ). Аналізувалися скарги хворих, опис об'єктивного статусу та дані інструментальних методів обстеження: ЕКГ, ультразвукового дослідження (УЗД) серця, дані реоенцефалографії (РЕГ). Дані обстеження дітей із зони радіаційного контролю порівнювалися з ретроспективними даними обстеження дітей з інших регіонів мешкання.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel з кореляційним аналізом. Різниця між порівняльними величинами вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено ретроспективний порівняльний аналіз частоти реєстрації ознак НДСТ за даними оцінки її виявлення в різних регіонах країни. Загалом у дітей із зони радіаційного контролю прояви НДСТ зустрічалися частіше (у 73,46% випадків), тоді як у дітей з інших регіонів частота виявлення ознак НДСТ становила 24,7%. Серед обстежених дітей з НДСТ патологія ССС реєструвалися лікарями у 14,5% дітей молодшого шкільного віку та у 26,13% дітей середнього й старшого шкільного віку. Серед обстежених із зони радіаційного контролю вторинна кардіоміопатія відмічалася у 17 (44%) дітей з НДСТ, міокардіодистрофія — в 1 дитини.

Мікроаномалії розвитку серця також реєструвалися дещо частіше в обстежених із зони радіаційного контролю — 82,6%, тоді як у мешканців інших регіонів вони відміча-

Таблиця 1

Зміни, виявлені при проведенні ультразвукового дослідження серця, в групах порівняння серед дітей із зони радіаційного контролю, абс. (%)

Зміни	Частота виявлення змін у групах дітей	
	з проявами НДСТ (n=39)	без проявів НДСТ (n=5)
Пропалс мітрального клапану	22 (56)*	0
Додаткова хорда лівого шлуночка	16 (41)*	0
Пропалс трикуспідального клапану	1 (3)	0
Недостатність мітрального клапану	1 (3)	0
Недостатність трикуспідального	1 (3)	0
Аневризмоподібне випинання міжпередсердної перетинки	1 (3)	0
Усього	39 (100) *	0

Примітка. * — різниця вірогідна при порівнянні показників з групи без НДСТ.

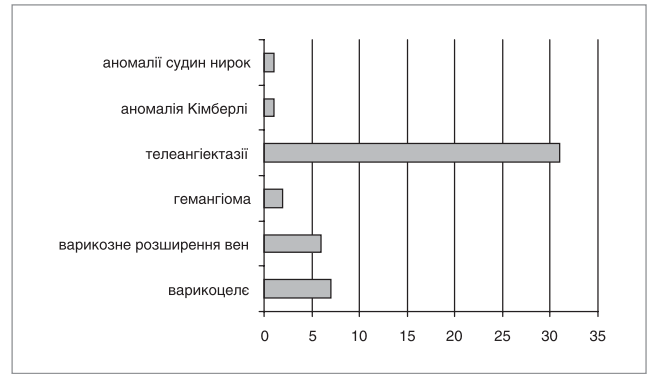


Рис. Частота реєстрації мікроаномалій судин серед усіх дітей з НДСТ

лися у 63% випадків. Також проводився аналіз спектра мікроаномалій серця за даними УЗД у дітей, що мешкають у зонах радіаційного контролю (табл. 1).

Мікроаномалії судин реєструвалися серед усіх дітей з НДСТ нечасто (рис.).

Причому в обстежених із зон радіаційного контролю вони реєструвалися не частіше, ніж серед дітей з інших регіонів мешкання: у вигляді варикоцеле — у 2 (2,63%) дітей з НДСТ, а в дітей без НДСТ із зони радіаційного контролю вони не виявлялись узагалі.

У дітей з НДСТ, які мешкають в екологічно чистих регіонах країни, проводився аналіз частоти виявлення скарг, які могли свідчити про кардіальні порушення (табл. 2).

Виявлені скарги зазвичай тяжко трактувати клініцисту, оскільки в дітей з НДСТ вони можуть бути ранніми проявами чи наслідком перенесеного кардиту, ранніми проявами кардіоміопатій, проявами токсичної дії лікарських засобів тощо. У більшості дітей з клінічними ознаками НДСТ виявлені скарги характеризували судинні порушення вегетативного походження. Серед усіх пацієнтів із НДСТ у 17,68% дітей відзначалися функціональні порушення, обумовлені вегетативною дисфункцією, 2/3 випадків становили діти із зони радіаційного контролю.

Частина з них могла бути обумовлена гіпокальціємією, притаманною дисплазіям сполучної тканини в дітей (підвищена стомлюваність, періодичні дорсалгії, артралгії, часті гострі респіраторні захворювання, дратівливість, емоційна лабільність).

Таблиця 2

Скарги кардіального характеру в дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини з екологічно чистих регіонів

Симптом	Усього спостережень (n=39)		Число спостережень з відповідним ступенем виразності		Середній бал
	абс.	%	Помірний (1 бал)	Значний (2 бали)	
Кардіалгії	8	21	5	3	1,36
Серцебиття	9	23	6	3	1,33
Стресова задишка	12	31	7	5	1,4
Загальна слабкість	15	38	11	4	1,3
Порушення сну	18	46	12	6	1,33
Підвищена втомлюваність	33	85	25	8	1,23

Таблиця 3

Частота виявлення скарг із боку серцево-судинної системи в дітей з радіаційно-обтяженим анамнезом із та без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини, абс. (%)

Скарга	Частота виявлення скарг у групах дітей	
	з ознаками НДСТ (n=76)	без ознак НДСТ (n=25)
Головний біль	26 (34,21)	8 (32,0)
Запаморочення	23 (30,26)	6 (24,0)
Втрата свідомості	5 (6,58)	1 (4,0)
Метеочутливість	23 (30,26)	5 (20,0)
Відчуття «перебоїв» у роботі серця	19 (25,0)	5 (20,0)
Кардіалгії	15 (19,74)	3 (12,0)
Неприємні відчуття в ділянці серця	18 (23,68)	4 (16,0)
Підвищена втомлюваність	21 (27,63)	5 (20,0)
Підвищена втомлюваність при фізичному навантаженні	10 (13,16)	3 (12,0)
Усього	57 (75)	16 (64,0)

Таблиця 4

Частота виявлення змін за даними реєстрації стандартної ЕКГ в обстежених дітей із екологічно чистих регіонів, %

Виявлені зміни	Частота виявлення змін у дітей	
	з клінічними ознаками НДСТ (n=32)	без клінічних ознак НДСТ (n=29)
Порушення провідності ²	18,7	13,8
Відхилення електричної осі серця	37,5	37,9
Підвищення систолічного показнику	6,2	3,4
Порушення процесів реполяризації міокарда	59,3	58,6

Скарги, що свідчили про функціональні порушення з боку ССС у дітей з радіаційно-контрольованих територій, були більш різноманітними (табл. 3).

Так, кардіалгії та неприємні відчуття в ділянці серця турбували 38,76% дітей з НДСТ із зони радіаційного контролю, тоді як в інших регіонах – 21% дітей з НДСТ та лише 16,58% дітей без НДСТ (із радіаційно-контрольованих територій). Проте частота виявлення цефалгій, непритомності, зниження толерантності до фізичних навантажень, метеочутливості, «перебоїв» у роботі серця достовірно не відрізнялася в групах дітей без і з НДСТ із різних регіонів проживання.

Також проводився аналіз відмінностей змін на ЕКГ у дітей з НДСТ, які мешкають у радіаційно-контрольованих областях та в інших регіонах.

Незначні зміни з боку стандартної 12-канальної ЕКГ реєструвалися в більшості пацієнтів із НДСТ (табл. 4).

Зазвичай зміни на ЕКГ мали функціональний характер і не відображали локальних уражень серцевого м'язу.

Дані обстеження пацієнтів із зони радіаційного контролю наведено в таблиці 5.

Оцінка стандартної 12-канальної ЕКГ у дітей із зони радіаційного контролю без НДСТ виявила порушення ритму серця в 15,38% випадків, за наявності НДСТ – достовірно частіше (p<0,05) – у 41,66% дітей (порушення ритму та провідності), дисметаболічні порушення реєструвалися у 30,76% без ознак НДСТ та у 66,6% дітей

Таблиця 5

Зміни на ЕКГ у групах порівняння серед дітей із зони радіаційного контролю, абс. (%)

Показник ЕКГ	Частота виявлення змін показнику в групах дітей	
	з проявами НДСТ (n=76)	без проявів НДСТ (n=25)
Аритмія	48 (63,15)	17 (68)
Прискорення атріовентрикулярної провідності	13 (17,10)	3 (12)
Порушення внутрішньошлуночкової провідності	6 (7,89)*	0
Вкорочення інтервалу р-Q	6 (7,89)*	0
Дисметаболічні зміни міокарда	7 (9,21)	1 (4)
Помірні зміни міокарда	37 (48,68)	11 (44)
Синусова брадикардія	7 (9,21)	3 (12)
Синусова тахікардія	10 (13,15)	3 (12)
Усього змін на ЕКГ	66 (86,84)	24 (96,0)

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні показників у групі з та без НДСТ.

Таблиця 6

Зміни, виявлені на РЕГ у групах порівняння серед дітей із зони радіаційного контролю, абс. (%)

Показники РЕГ	Значення показника в групах дітей	
	з проявами НДСТ (n=32)	без проявів НДСТ (n=8)
Рівень кровонаповнення		
Норма	5 (15,62)	1 (12,5)
Збільшений	4 (12,5)	1 (12,5)
Зменшений	23 (71,87)	6 (75,0)
Порушення рівня кровонаповнення загалом	27 (84,37)	7 (87,5)
Тонус судин		
Норма	5 (15,62)	1 (12,5)
Збільшений	14 (43,75)	4 (50,0)
Зменшений	8 (25)	1 (12,5)
Нестійкий	5 (15,62)	2 (25,0)
Порушення тону судин загалом	27 (84,37)	7 (87,5)
Венозний відтік		
Норма	3 (9,37)	2 (25,0)
Утруднений	29 (90,62)*	6 (75,0)
Проба «вдих»		
Норма	0	2 (25,0)
Збільшення	3 (9,37)	0
Зменшення	29 (90,62)*	6 (75,0)
Порушень проби «вдих» загалом	32 (100,0)*	6 (75,0)
Усього	32 (100)	7 (87,5)

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні показників у групі з та без НДСТ.

з НДСТ із зони радіаційного контролю і у 42,67% пацієнтів із НДСТ з інших регіонів.

Проведено аналіз показників РЕГ для оцінки функціонального стану судин у дітей з та без ознак НДСТ із радіаційно-контрольованих територій. За даними РЕГ, ангіоспазм, порушення кровотоку і венозний застій виявлялися в пацієнтів із зон радіаційного контролю з високою частотою (табл. 6). Більшою мірою в дітей з клінічними ознаками НДСТ відмічалися зміни венозного відтоку та функціональні проби.

Виявлені зміни свідчили про значні функціональні порушення функції судин у дітей із зони радіаційного контролю. Найбільші зміни відмічалися при оцінці венозного відтоку у дітей з ознаками НДСТ.

Таким чином, НДСТ і підвищений радіаційний фон можуть бути незалежними факторами серцево-судинних порушень у дітей, механізми розвитку яких потребують подальшого вивчення за допомогою специфічного інструментального обстеження.

Висновки

Проведене обстеження виявило високу частоту реєстрації ознак сполучнотканинних дисплазій, яка була вищою в дітей з обтяженим радіаційним анамнезом.

Судинні аномалії реєструвалися в дітей з НДСТ із зон посиленого радіаційного контролю з такою ж частотою, як і в дітей з НДСТ, що мешкають в інших регіонах, мікроаномалії серця — вірогідно частіше.

За даними функціональних інструментальних досліджень виявлялася більша частота функціональних порушень із боку судин у дітей з НДСТ із радіаційно-обтяженим анамнезом.

У подальшому потребують поглибленого дослідження судинні порушення при НДСТ.

ЛІТЕРАТУРА

- Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей [Электронный ресурс] / Л.Н. Аббакумова. — Санкт-Петербург, 2006. — 36 с. — Режим доступа : http://window.edu.ru/window_catalog/files/r60403/displ.pdf. — Название с экрана.
- Адаптационные возможности системы мозгового кровообращения у больных бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева, И.В. Друк, Н.В. Овсянников, С.А. Зверев // XIII Нац. конгресс по болезням органов дыхания: тез. докл. — Санкт-Петербург, 2003. — С. 65.
- Верещагина Г.Н. Медико-социальные аспекты дисплазии соединительной ткани / Г.Н. Верещагина // Консилиум. — 2000. — № 1. — С. 74—77.
- Верещагина Г.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани, метаболический синдром и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста / Г.Н. Верещагина, М.А. Висковатых, Д.Ю. Павлова // Консилиум. — 2000. — № 1. — С. 6—10.
- Верещагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей / Г.Н. Верещагина; Новосибирский гос. мед. ун-т. — Новосибирск, 2008. — 70 с.
- Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм / М.И. Руднев, В.В. Варецкий, Н.Н. Береговская [и др.]. — Киев : Наукова думка, 1994. — 216 с.
- Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя. — Харьков, 2006. — 92 с.
- Воробьев Е.И. Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды / Е.И. Воробьев, Р.П. Степанов. — Москва : Энергоатомиздат, 1985. — 296 с.
- Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия / Л.П. Воронина // Сибирский мед. журн. — 2011. — № 3. — С. 29—31.
- Золотарева Н.А. Состояние клапанного аппарата сердца у больных с гипермобильным синдромом и их родственников / Н.А. Золотарева // Украинский кардиологический журнал. — 1998. — № 2. — С. 56—57.
- Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Кадурина. — Санкт-Петербург : Невский диалект, 2000. — 271 с.
- Кадурина Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани / Т.И. Кадурина // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 87—92.
- Клеменов А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д.мед.н. / А.В. Клеменов. — Москва, 2005. — 27 с.
- Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Современный взгляд на проблему / А.В. Клеменов. — Нижний Новгород : Изд-во Нижегородской ГМА, 2002. — 45 с.
- Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4—15.
- Корнеева И.Т. Гемодинамика и вегетативный статус у юных спортсменов с дисплазиями соединительной ткани сердца / И.Т. Корнеева, С.Д. Поляков, И.Е. Смирнов // Физическая культура. — 2001. — № 4. — С. 23—26.
- Лобанок Л.М. Влияние гипоксии и аноксии на эндотелий-зависимые дилататорные реакции аорты крыс, подвергнутых воздействию низкоинтенсивных γ -излучений / Л.М. Лобанок, Н.П. Лукша // Радиационная биология. Радиозоология. — 2002. — Т. 42, № 2. — С. 498—502.
- Марушко Ю.В. Клиническое значение синдрома дисплазии соединительной ткани для врачебной и спортивной практики / Ю.В. Марушко, Т.В. Марушко, И.Н. Гордиенко // Спортивна медицина. — 2007. — № 2. — С. 24—31.
- Особливості електричних реакцій ендотеліальних клітин аорти щурів після загального γ -опромінення дозою 1 Гр / М.М. Ткаченко, В.В. Яроцький, В.Ф. Сагач [та ін.] // Журнал АМН України. — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 549—555.
- Ошлянська О.А. Передумови та імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей з дисплазіями сполучної тканини: автореф. дис. ... д.мед.н. / О.А. Ошлянська. — Київ, 2012. — 31 с.
- Перекальская М.А. Синдром диспластического сердца у женщин с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани / М.А. Перекальская, Г.Н. Верещагина, Л.И. Макарова // Консилиум. — 2000. — № 1. — С. 68—72.
- Шияев Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шияев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 61—67.
- Ягода А.В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Клиническая медицина. — 2004. — № 7. — С. 30—33.
- ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology / M. Crawford, S. Bernstein, P. Deedwania [et al.] / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 912—948.
- Glesby M.J. Association of mitral valve prolaps and systemic abnormalities of connective tissue / M.J. Glesby, R.E. Pyerits // JAMA. — 1989. — Vol. 262. — P. 523—528.
- Jackson G. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome / G. Jackson, J.B. Chambers, R. Grahame // Br. J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 35 (9). — P. 861—866.
- Manifestation, diagnostics, prognosis and rehabilitation of the patients with cardiohemodynamic syndromes associated with connective tissue dysplasia / I.A. Viktorova, G.I. Nechaeva, V.M. Yakovlev [et al.] // Int. J. of Immunorehabilitation. — 1997. — № 4. — P. 43.

Клинические проявления сосудистых нарушений у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в зоне радиационного контроля**О.А. Ошлянская¹, Ю.Ю. Гиндич², Т.А. Белингио², О.Н. Студеникина², Е.В. Грищенко², Л.А. Цвет²**¹ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина²ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев, Украина**Цель** — определить особенности клинических проявлений патологии сердца и сосудов у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в зонах радиационного контроля.**Пациенты и методы.** Ретроспективно проанализированы данные клинических осмотров, проведенных на базе консультативной детской поликлиники ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», дополнительно проведен ретроспективный анализ 101 из историй болезни стационара клиники ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», проанализированы жалобы больных, описание объективного статуса и данные инструментальных методов исследования: ЭКГ, УЗИ сердца, данные РЭГ. Данные обследования детей из зоны радиационного контроля сравнивались с ретроспективными данными обследования детей из других регионов проживания.**Результаты.** Установлено, что у детей из зоны радиационного контроля проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани встречались чаще, чем в экологически чистых зонах. Среди обследованных детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани патология сердечно-сосудистой системы регистрировалась чаще, чем у детей без признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Жалобы, свидетельствующие о функциональных нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы, микроаномалии развития сердца по данным УЗИ сердца, функциональные нарушения функции сосудов по данным РЭГ у детей из радиационно-контролируемых территорий и проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани выявлялись чаще, чем у пациентов из экологически чистых зон.**Выводы.** Установлена высокая частота регистрации признаков соединительнотканых дисплазий, которая встречалась чаще у детей с радиационно-отягощенным анамнезом. Выявлена большая частота функциональных нарушений со стороны сосудов и микроаномалий сердца у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и радиационно-отягощенным анамнезом. Сосудистые нарушения при недифференцированной дисплазии соединительной ткани требуют дальнейшего более углубленного обследования.**Ключевые слова:** сосудистые нарушения у детей, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, авария на ЧАЭС, дети, зоны повышенного радиационного контроля.**Clinical manifestations of vascular disorders in children with undifferentiated connective tissue dysplasia who are living in the radiation monitoring area****O.A. Oshlyanska¹, Yu. Yu. Hyndych², T.O. Belinhio², O.M. Studenikina², K.V. Gryshchenko², L.A. Tsvyet²**¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine²SI «National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine**Purpose** — to determine the characteristics of the clinical manifestations of heart disease and blood vessels in children with heptmobility syndrome living in areas of radiation monitoring.**Patients and methods.** A retrospective analysis of data of clinical examinations carried out on the basis of advice of child health clinics SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine» further conducted a retrospective analysis of 101 of the histories Clinics Hospital of SI «National Research Centre for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», analyzed the patients' complaints, the description of the objective status and instrumental data study: ECG, ultrasound of the heart, rheoencephalography. These children survey of radiation control zones were compared with historical data from other surveys of children living regions.**Results.** The analyzed data indicate that children from radiation control zone with heptmobility syndrome manifestations were more frequent than in non-clean areas. Among the surveyed children with cardiovascular pathology heptmobility syndrome recorded more frequently than children without signs heptmobility syndrome. Complaints showing functional disorders with the disfunction of cardiovascular system, hearts microanomalies development by ultrasound of the heart, functional disorders of the vascular function according rheoencephalography children from radiation-controlled areas and manifestations heptmobility syndrome detected more frequently than in patients from ecologically clean areas.**Conclusions.** The survey revealed a high frequency of registration signs of connective tissue dysplasia, which is more common in children with a history of radiation burdened. A greater frequency of functional disorders of the blood vessels and heart microanomalies children with heptmobility syndrome and radiation burdened history. Vascular disorders in heptmobility syndrome require further more in-depth examination.**Key words:** vascular disorders in children, undifferentiated connective tissue dysplasia, the accident at Chernobyl, children, increased radiation control zone.**Сведения об авторах:****Ошлянская Елена Анатольевна** — д.мед.н., ст.н.с., вед.н.с. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-61-75.

Гиндич Юлия Юрьевна — врач-педиатр отделения КЕР и КД детям клиники ГУ «ННЦРМ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121.**Студеникина Ольга Николаевна** — зав. отделения КЕР и КД детям клиники ГУ «ННЦРМ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121; тел. (044) 450-81-82.**Белингио Татьяна Александровна** — зав. отделения радиационной эндокринологии детского возраста клиники ГУ «ННЦРМ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121; тел. (044)-406-64-35.

Грищенко Катерина Владимировна — врач отделения радиационной эндокринологии детского возраста клиники ГУ «ННЦРМ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121; тел. (044)-406-64-35.

Цвет Леся Алексеевна — врач отделения радиационной эндокринологии детского возраста клиники ГУ «ННЦРМ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, пр-т Победы, 119-121; тел. (044)-406-64-35.

Статья поступила в редакцию 19.11.2016 г.

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова

Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними біохімічного методу дослідження

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):86-88; doi 10.15574/PP.2016.68.86

Мета — провести оцінку стану функції ендотелію у здорових дітей молодшого шкільного віку за допомогою біохімічного методу дослідження.

Пацієнти та методи. Обстежено 179 здорових дітей молодшого шкільного віку, яким попередньо проведено оцінку функції ендотелію за допомогою ультразвукового триплексного дослідження. Стан функції ендотелію оцінено методом імуноферментного аналізу з визначенням рівня ендотеліну-1 та загальної кількості оксиду азоту в сироватці крові.

Результати. Залежно від концентрації ендотеліну-1 та оксиду азоту у крові група здорових дітей була розподілена на 6 підгруп. Зміни відмічалися в підгрупі 2 у вигляді збільшення концентрації оксиду азоту при нормальній концентрації ендотеліну-1, тобто спостерігалася компенсаторна вазодилатація. У підгрупі 3 виявлялася тенденція до зниження концентрації оксиду азоту при підвищенні ендотеліну-1, тобто виникнення вазоконстрикції при недостатності вазодилатуючих факторів. У підгрупі 4 відмічалися достовірно високі показники оксиду азоту внаслідок тенденції до підвищення ендотеліну-1. У підгрупі 5 виявлялося достовірне зниження ендотеліну-1 при нормальній концентрації оксиду азоту, тобто характерна вазоконстрикція. У підгрупі 6 спостерігалася значне підвищення концентрації ендотеліну-1 при зниженні оксиду азоту.

Висновки. Проведені дослідження дають змогу вважати концентрацію у крові ендотеліну-1 $1,54 \pm 0,08$ фмоль/мкл та оксиду азоту $16,27 \pm 1,72$ мкмоль/л нормативними показниками ендотеліальної функції в дітей віком від 6 до 9 років. Найбільш несприятливі біохімічні показники функції ендотелію в дітей підгруп 5 та 6, що свідчить про неадекватну реакцію судин у відповідь на ішемію та виражену ендотеліальну дисфункцію. Діти з даними формами ендотеліальної дисфункції відносяться до групи ризику за розвитком серцево-судинних захворювань і потребують проведення профілактичних заходів.

Ключові слова: діти, ендотеліальна функція, ендотелін-1, оксид азоту.

Вступ

Вивчення ролі ендотелію в патогенезі серцево-судинних захворювань доводить, що ендотелій регулює периферичний кровотік та інші важливі функції. Одна з головних функцій ендотелію в організмі — бар'єрна, яка виконує підтримку гомеостазу шляхом регуляції рівноваги протилежних процесів: а) тонуусу судин (вазодилатація/вазоконстрикція); б) анатомічного будівництва судин (синтез/інгібування факторів проліферації); в) гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів); г) місцевого запалення (продукція про- і протизапальних факторів) [6, 8, 9]. Тому загальною стала концепція про ендотелій як мішень для профілактики та лікування патологічних процесів, які приводять до серцево-судинних захворювань [2, 7, 9].

Основні принципи профілактичної кардіології базуються на оцінці та корекції факторів серцево-судинного ризику. Усі ці фактори об'єднує те, що в кінцевому результаті всі вони приводять до пошкодження судинної стінки, передусім саме ендотеліального шару та прогресування атеросклерозу з серцево-судинних подій у дорослому житті. Одним із перших етапів порушення ендотелію є його дисфункція, яка представляє собою дисбаланс між продукцією, з одного боку, вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів (оксид азоту, простагліцилін, тканинний активатор плазміногену, S-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора), з іншого боку, вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоксан А₂, інгібітор тканинного активатора плазміногену) [1, 3, 7, 9]. При цьому механізм їх кінцевої реалізації до кінця не зрозумілий.

Ендотелін уперше ідентифікований у 1988 р. у культурі ендотеліальних клітин аорти свині та є головним вазо-

констрикторним пептидом. Його вазоконстрикторний потенціал у 10 разів вищий, ніж d ангіотензину-II. На даний час виділені та очищені три ізоформи ендотеліну: ендотелін-1, ендотелін-2, ендотелін-3. Ендотелін-1 не накоплюється в ендотеліальних клітинах, але доволі швидко утворюється під впливом багатьох факторів: адреналіну, ангіотензину-II, вазопресину, тромбіну, цитокінів та механічних впливів. За даними досліджень, ендотелін має прогностичне значення при порушенні серцевої діяльності, при інфаркті міокарда. Крім цього, ендотелін є маркером коронарного атеросклерозу та коронарної ендотеліальної дисфункції [7, 8].

Найбільш чутливим до пошкодження в ендотелії є система синтезу важливого ендотеліального фактора — оксид азоту (NO). NO постійно утворюється з L-аргініну за участю NO-синтаз (NOS) і виділяється з ендотелію. Активність NOS найбільш виражена в ендотелії артеріальних судин і мінімальна в ендотелії капілярів та вен. Багато клітин виконують свою функцію через продукцію NO. Одним із головних умов ангіогенезу є підвищення проникливості ендотелію, що пов'язують переважно з дією NO. Підвищення проникливості судин необхідно для виходу білків плазми крові, і передусім — фібриногену, що приводить до утворення фібринової основи для подальшої міграції ендотеліоцитів. NO відповідає за вазодилатуючий ефект релаксуючого фактора, який виділяє ендотелій. У відповідь на пошкодження ендотелій судин синтезує сімейство амінопептидів, які зветься ендотелінами. Вважають, що вазодилатуюча дія NO направлена проти вазоконстрикторного ефекту ендотелінів [4, 10, 11].

За попередніми даними [5], при аналізі стану функції ендотелію шляхом ультразвукового триплексного дослідження плечової артерії в дітей молодшого шкільного віку виділені групи дітей з ознаками ендотеліальної дис-

Таблиця

Розподіл здорових дітей молодшого шкільного віку на підгрупи з урахуванням рівня ендотеліну-1, оксиду азоту та типу ендотеліозалежної вазодилатації

Показник	Значення показників залежно від типу ендотеліозалежної вазодилатації у дітей за підгрупами 1–6					
	нормо-ергічний		гіперергічний		гіпоергічний	парадоксальний
	1	2	3	4	5	6
Ендотелін-1, фмоль/мкл	1,54± ±0,08	1,61± ±0,11	1,89± ±0,31	1,80± ±0,28	(1,02± ±0,22) °	(4,77± ±2,52) ^
Оксид азоту, мкмоль/л	16,27± ±1,72	(33,30± ±4,6)*	13,25± ±2,02	(31,99± ±2,86) #	17,65± ±2,10	(14,45± ±0,65) ^

Примітки: * – різниця достовірна між підгрупами 1 та 2 (p<0,05); # – різниця достовірна між підгрупами 1 та 4 (p<0,05); ° – різниця достовірна між підгрупами 1 та 5 (p<0,05); ^ – різниця достовірна між підгрупами 1 та 6 (p<0,05).

функції, що потребувало подальшого дослідження стану ендотелію.

Мета роботи – провести оцінку стану функції ендотелію в здорових дітей молодшого шкільного віку за допомогою біохімічних методів дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 179 здорових дітей молодшого шкільного віку, мешканців м. Києва, які на момент обстеження не мали скарг та будь-яких змін при клінічному обстеженні. Усім дітям попередньо проведено оцінку функції ендотелію за допомогою ультразвукового триплексного дослідження [5]. Виявлені зміни функції ендотелію викликали необхідність проведення додаткового методу дослідження за допомогою біохімічного методу. Тому нами проведено оцінку стану вазоконстрикторних/вазодилатуючих факторів методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Biomedica (Австрія) для визначення рівня ендотеліну-1 та загальної кількості NO у сироватці крові з використанням системи Parametr™R&DSYSTEMS (USA&Canada).

Результати дослідження та їх обговорення

Ендотеліальна дисфункція може визначатися як неадекватне (зниження або підвищення) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин. Одним із методів оцінки ступеня та виразності ендотеліальної дисфункції є оцінка концентрації цих факторів у крові.

При проведенні попередніх досліджень [5] оцінки стану функції ендотелію при проведенні проби з «реактивною гіперемією» група здорових дітей розподілилася за типами післяоклюзивної реакції плечової артерії: більшість дітей мала гіперергічну реакцію плечової артерії (35,76%), однакова кількість дітей мала гіпоергічну (29,90%) та нормоергічну (29,60%) реакцію, менше дітей – парадоксальну (11,74%).

Залежно від виду ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії та концентрації ендотеліну-1 та NO у крові група здорових дітей розподілилася на 6 підгруп (табл.).

Оскільки зміни рівня циркулюючих маркерів дисфункції ендотелію мають місце при різних патологічних станах та відображають вплив на ендотелій багатьох факторів, тому не існує загальноприйнятих значень вмісту даних показників у крові здорових людей.

У літературі ми не знайшли нормативних показників ендотеліну-1 та NO у крові для дітей молодшого шкільного віку, тому за норму взяли значення показників у підгрупі 1. Як видно із таблиці, у підгрупі 2 відмічалася достовірне збільшення концентрації NO при нормальній концентрації ендотеліну-1, що свідчило про компенсаторну вазодилатацію. Це можна вважати стадією компенсації у відповідь на зовнішні фактори. У підгрупі 3 виявлялася тенденція до зниження концентрації NO при підвищенні ендотеліну-1, що свідчило про виникнення вазоконстрикції при недостатності вазодилатуючих факторів. У підгрупі 4 спостерігалися достовірно високі показники вазодилатуючого фактора (NO) внаслідок тенденції до підвищення ендотеліну-1, що приводить до підтримання тону судин. Діти з підгрупи 5 відносилися до групи зі зниженням адаптаційних можливостей ендотелію: відмічалася достовірне зниження ендотеліну-1 при нормальній концентрації NO, тобто характерна вазоконстрикція. Найбільш несприятливий тип ендотеліальної дисфункції – це були діти з підгрупи 6, коли у відповідь на оклюзію спостерігалася не розширення, а звуження судин. При цьому у крові значно підвищувалася концентрація ендотеліну-1 (найпотужніший вазоконстрикторний фактор) при зниженні вазодилатуючого, тобто відмічалася стадія дезадаптації. Дисбаланс показників ендотеліальної функції з підвищенням концентрації NO внаслідок підвищення концентрації ендотеліну-1 є компенсаторним у відповідь на навантаження. Але з часом унаслідок виснаження механізмів компенсації можуть розвиватися більш несприятливі типи реагування, які характеризуються проявами вазоконстрикції у вигляді зниження концентрації вазодилатуючих факторів при нормальному рівні ендотеліну-1 та значному підвищенні вазоконстрикторів при зниженні концентрації NO.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження дають змогу вважати нормативними показниками ендотеліальної функції у дітей віком від 6 до 9 років концентрацію у крові ендотеліну-1 1,54±0,08 фмоль/мкл та NO 16,27±1,72 мкмоль/л.

При оцінці стану функції ендотелію, за даними проведення імуноферментного дослідження, група здорових дітей є гетерогенною: концентрація ендотеліну-1 і NO найбільш несприятлива у підгрупі 5, в якій відмічається зниження концентрації ендотеліну-1 при збереженні концентрації NO, та в підгрупі 6, в якій визначається значне підвищення концентрації ендотеліну-1 та зниження концентрації NO. Ці дані свідчать про неадекватну реакцію судин у відповідь на ішемію та виражену ендотеліальну дисфункцію. Діти з даними формами ендотеліальної дисфункції відносяться до групи ризику за розвитком серцево-судинних захворювань і потребують проведення профілактичних заходів.

ЛИТЕРАТУРА

- Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. — 2013. — № 1. — С. 14—22.
- Дидур М.Д. Эндотелиальная дисфункция у спортсменов высокого класса / М.Д. Дидур, Д.В. Чередниченко, В.Н. Лебедева // Спортивная медицина. — 2012. — № 2. — С. 26—30.
- Европейские клинические рекомендации о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал, приложение 2. — 2012. — № 4 (96). — С. 1—84.
- Значение определения нитритов — нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова, О.В. Глебова // Український медичний часопис. — 2009. — № 6. — С. 49—53.
- Ігнатова Т.Б. Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними триплексного ультразвукового дослідження / Т.Б. Ігнатова // Современная педиатрия. — 2015. — № 8. — С. 54—56.
- Лишневецкая В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу / В.Ю. Лишневецкая // Medicine. — 2014. — № 10. — С. 27—30.
- Ніконова В.В. Стан ендотеліальної функції у підлітків із артеріальною гіпертензією / В.В. Ніконова // Здоровье ребенка. — 2012. — № 2. — С. 31—34.
- Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные предикторы клинического течения артериальной гипертонии у пациентов молодого возраста / С.В. Лямина, Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин [и др.] // Артериальная гипертония. — 2010. — Т. 16, № 13. — С. 261—265.
- Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз / Ю.П. Никитин, К.Ю. Николаев, Ю.И. Рагино [и др.]. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. — 132 с.
- Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // Circ J. — 2009. — Vol. 73 (3). — P. 411—418.
- Forstermann U. Nitric oxidesynthases: regulation and function / U. Forstermann, W.C. Sessa // Eur. Heart. J. — 2012. — Vol. 33. — P. 829—837.

Состояние эндотелиальной функции у здоровых детей младшего школьного возраста по данным биохимического метода исследования

Л.В. Квашнина, Т.Б. Игнатова

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

Цель — провести оценку состояния функции эндотелия у здоровых детей младшего школьного возраста при помощи биохимического метода исследования.

Пациенты и методы. Обследованы 179 здоровых детей младшего школьного возраста, которым предварительно проведена оценка функции эндотелия при помощи ультразвукового триплексного исследования. Состояние функции эндотелия оценено методом иммуноферментного анализа с определением уровня эндотелина-1 и общего количества оксида азота в сыворотке крови.

Результаты. В зависимости от концентрации эндотелина-1 и оксида азота в крови группа здоровых детей была распределена на 6 подгрупп. Изменения отмечались в подгруппе 2 в виде увеличения концентрации оксида азота при нормальной концентрации эндотелина-1, то есть наблюдалась компенсаторная вазодилатация. В подгруппе 3 выявлялась тенденция к снижению концентрации оксида азота при повышении эндотелина-1, то есть возникновения вазоконстрикции при недостаточности вазодилатирующих факторов. В подгруппе 4 отмечались достоверно высокие показатели оксида азота в результате тенденции к повышению эндотелина-1. В подгруппе 5 выявлялось достоверное снижение эндотелина-1 при нормальной концентрации оксида азота, то есть характерная вазоконстрикция. В подгруппе 6 наблюдалось значительное повышение концентрации эндотелина-1 при снижении оксида азота.

Выводы. Проведенные исследования позволяют считать концентрацию в крови эндотелина-1 $1,54 \pm 0,08$ фмоль/мкл и оксида азота $16,27 \pm 1,72$ мкмоль/л нормативными показателями эндотелиальной функции у детей в возрасте от 6 до 9 лет. Наиболее неблагоприятные биохимические показатели функции эндотелия у детей подгрупп 5 та 6, что свидетельствует о неадекватной реакции сосудов в ответ на ишемию и выраженную эндотелиальную дисфункцию. Дети с данными формами эндотелиальной дисфункции относятся к группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и требуют проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, эндотелиальная функция, эндотелин-1, оксид азота.

The condition within the healthy children of younger school age of an endothelial function according to a biochemical method of research

L. Kvashnina, T. Ignatova

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

Purpose — assessment of a condition of the endothelial function within the healthy children of younger school age by means of a biochemical method of research

Patients and methods. 179 healthy children of younger school age were examined, who were carried out previously an assessment of an endothelial function by means of ultrasonic triplex research. The condition of an endothelial function was estimated by method of the immunoenzymatic analysis with determination of level of an endothelin-1 and total amount of an oxide nitrogen in a serum of blood.

Results. Depending on the concentration of an endothelin-1 and oxide nitrogen in the blood the group of healthy children has been distributed on the 6 subgroups. The revealed changes are noted in the 2 subgroup in the form of increase of the concentration of oxide nitrogen at normal concentration of an endothelin-1, that means the compensatory vasodilatation is noted. Within the children in the 3 subgroup — a tendency to decrease of concentration of oxide nitrogen with the increase of an endothelin-1, that means the emergence of a vasoconstriction with the insufficiency of the vasodilative of factors. In the 4 subgroup the authentically high rates of oxide nitrogen as a result of a tendency to the increase of endothelin-1. The children from the 5 subgroup are revealed the reliable decrease of endothelin-1 with the normal concentration of oxide nitrogen, that means the vasoconstriction is characteristic. In the 6 subgroup the substantial increase of the concentration of endothelin-1 with the decrease of oxide nitrogen are observed.

Conclusions. The conducted researches allow to consider the concentration of endothelin-1 in blood 1.54 ± 0.08 fmol/mkl and nitrogen oxide 16.27 ± 1.72 μ mol/l as the standard indicators of endothelial function within the children of age between 6 and 9 years. The most adverse biochemical indicators of function and endothelin within the children of 5 and 6 subgroups that demonstrates inadequate reaction of vessels in response on ischemia and the expressed endothelial dysfunction. The children with these forms of endothelial dysfunction can be carried to a group of the risk of the development of cardiovascular diseases and recommend the carrying out the preventive actions.

Key words: children, endothelial function, endothelin-1, nitrogen oxide.

Сведения об авторах:

Квашнина Людмила Викторовна — д.мед.н., проф. зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и преемобидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56.

Игнатова Татьяна Борисовна — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преемобидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56.

Статья поступила в редакцию 5.12.2015 г.

УДК 616-053.2-056.3-07-08

Н.Ю. Резніченко

Алергічні захворювання шкіри в педіатричній практиці: особливості клінічних проявів і терапевтичних підходів

КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):89-93; doi 10.15574/PP.2016.68.89

Мета — визначити ефективність та безпечність комплексного лікування хворих на алергічні захворювання шкіри з використанням топічних засобів на основі рослини *Cardiospermum halicacabum* порівняно зі стандартними схемами терапії з урахуванням змін мікробіоценозу шкіри.

Пацієнти та методи. Оцінено застосування топічного засобу на основі рослини *Cardiospermum halicacabum* у 30 осіб, хворих на алергічні захворювання шкіри з легким або середньотяжким перебігом віком, від 1 до 17 років.

Результати. На 3-му тижні лікування топічним засобом на основі рослини *Cardiospermum halicacabum* у більшості пацієнтів наступила клінічна ремісія захворювання

Висновки. Комплексна терапія алергодерматозів із застосуванням топічного фітопрепарату на основі *Cardiospermum halicacabum* є патогенетично обгрунтованою та забезпечує швидкий клінічний ефект, що проявляється зниженням індексу SCORAD і нормалізацією мікробіоценозу шкіри. Використання топічного фітопрепарату на основі *Cardiospermum halicacabum* у комплексній терапії та профілактиці загострень хронічних алергічних захворювань шкіри є не лише ефективним, але й безпечним.

Ключові слова: діти, алергічні захворювання, лікування, *Cardiospermum halicacabum*.

Вступ

Основна питома вага серед дерматозів, де алергічний компонент є провідним у виникненні та розвитку захворювання, відводиться atopічному дерматиту, екземі, алергічному контактному дерматиту [1, 2, 4]. Вивчення етіопатогенезу та клінічних особливостей даних алергічних захворювань шкіри, а також обгрунтований вибір їх оптимальної терапії являють собою надзвичайно актуальні проблеми сучасної медицини [1]. Це пов'язано з високим рівнем захворюваності, постійно рецидивним перебігом, збільшенням кількості тригерних факторів, недостатньою ефективністю традиційної терапії, необхідністю комплексного лікування з урахуванням рекомендацій лікарів різних спеціальностей (педіатра, дерматовенеролога, алерголога, імунолога, гастроентеролога, невропатолога).

Необхідність залучення багатьох спеціалістів до лікування алергодерматозів пов'язана насамперед із рецидивуванням захворювання протягом усього життя, а це, своєю чергою, потребує спадкоємності між педіатром і терапевтом.

По-друге, чисельні дослідження свідчать про комплексний багатогранний характер порушень із боку різних органів і систем у хворих на atopічний дерматит, істинну екзему та алергічний контактний дерматит, а отже, їх лікування потребує комплексного підходу із залученням суміжних спеціалістів. Так, серед основних етіопатогенетичних чинників алергодерматозів виділяють генетичні, екологічні, імунні, нейрогенні, біохімічні, фармакологічні тощо.

Значення екологічного чинника у виникненні алергічних захворювань шкіри не підлягає сумнівам. За даними Калужної Л.Д. [2], найвищі показники захворюваності на atopічний дерматит відзначаються в урбанізованих регіонах, і за останні роки спостерігається її постійне зростання.

Значну роль у розвитку алергодерматозів відіграють імунні механізми. Так, провідними ланками в розвитку atopічного дерматиту є IgE-опосередковані реакції. Лімфокінетичний профіль у хворих на atopічний дерматит характеризується підвищенням секреції інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-5 [2]. Отримані результати відображають доцільність використання протизапальних засобів, які сприяють нормалізації рівня цитокінів, у комплексній терапії алергодерматозів.

Крім того, у хворих на алергодерматози значною є нейрогенна складова етіопатогенезу. Адже одним із най-

важливіших чинників даних захворювань є порушення з боку центральної та вегетативної нервової системи, що провокують загострення дерматозу. Проте сама наявність висипів на шкірі, сухість і свербіж шкіри значним чином знижують якість життя, призводять до невротизації пацієнта, зростання рівня тривожності, виникнення депресії, емоційної та соціальної дезадаптації. Це спричиняє формування патологічного замкнутого кола, коли нервова дестабілізація шляхом центральних і вегетативних механізмів призводить до персистенції патологічного шкірного процесу, а він, своєю чергою, підсилює нейрогенні реакції організму.

Алергічні захворювання шкіри, крім того, супроводжуються станом вираженої ендогенної інтоксикації, що пов'язаний, з одного боку, з проживанням в умовах великих промислових міст, а з іншого — із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, такими як гастрити, гастродуоденіти, холецистити, дискінезії жовчовивідних шляхів, панкреатити, що призводить до розвитку дисбактеріозу та потребує проведення відповідної корекції.

Останніми роками надзвичайно значна увага приділяється дослідженню мікробіоценозу та penetрації мікроорганізмів у шкіру у хворих на хронічні алергічні захворювання шкіри. У фізіологічних умовах шкіра людини покрита сотнями різних мікроорганізмів, серед яких домінують бактерії, тоді як віруси та найпростіші представлені в значно меншій кількості [5]. Мікробіоценоз шкіри у практично здорових осіб представлений бактеріальною флорою (епідермальними стафілококами, пропіоновокислими бактеріями, мікрококами, коринєформними бактеріями тощо) і дріжджеподібними грибами (*Candida*, *Malassezia*) [6]. Рідкіше зустрічається транзиторна мікрофлора (золотистий стафілокок, альфагемолітичний і негемолітичний стрептокок). Найбільша кількість мікроорганізмів шкіри являють собою сапрофіти, які не чинять шкідливого впливу на організм людини. Проте доволі часто неможливо провести чітку межу між сапрофітами та патогенами, які населяють здорову шкіру людини. Нормальна мікрофлора відіграє важливу роль у захисті організму від патогенних мікроорганізмів, хоча вона сама по собі може бути чинником інфекційного захворювання [5].

Ще в 1966 р. дослідження Leyden J. показали високу концентрацію золотистого стафілокока не лише у вогнищах ураження алергічним процесом, але й поза їх межа-

ми на шкірі atopічних осіб порівняно з обсіменінням шкіри при інших дерматозах і у здорових осіб [3]. Бактеріальна, мікотична та вірусна мікрофлора завдяки наявності суперантігенів може чинити алергізуючу дію на організм людини і передусім на шкірні покрови, а отже, призводити до дебюту та прогресування алергодерматозів. Крім того, тривалий перебіг хронічних алергічних захворювань із порушенням цілісності шкіри може ускладнюватись вторинною інфекцією. На сьогодні доведено наявність кореляції між кількістю стафілококів на шкірі та інтенсивністю таких запальних проявів, як еритема, набряк і мокнення [1]. Це спричинює тяжкість захворювання, складність вибору оптимальної терапії (особливо зовнішньої) та торпідність до неї. Таким чином, своєчасні профілактика та лікування (у т.ч. зовнішнє) порушень цілісності шкірного покриву та розвитку дисбактеріозу сприятимуть стабілізації алергічного процесу і тривалій ремісії дерматозу.

Не менш важливим фактором у розвитку хронічних алергічних захворювань шкіри є формування сухості шкіри. Так, при atopічному дерматиті відзначається низький рівень натурального зволожувального фактора (передусім сечовини), що призводить до зростання проникності шкірного покриву, підвищення трансепідермальної втрати вологи, виникнення сухості шкіри та прогресування захворювання.

Однак, незважаючи на характерну для хронічних алергічних захворювань шкіри ксеродермію, при виборі оптимальної терапії (зокрема зовнішнього лікування) слід враховувати вікові особливості перебігу дерматозів. Так, для дітей віком до 2 років типовою є еритематосквамозна форма atopічного дерматиту або дитяча екзема з наявністю еритематосквамозних вогнищ, мікроевезикул, мокнення, кірок і лусочок. У дітей від 2 років до періоду статевого дозрівання спостерігається збільшення алергодерматозів до виникнення еритематосквамозних вогнищ із ліхеніфікацією та інтенсивним свербіжем.

Відмінними рисами перебігу хронічних алергічних захворювань шкіри в постпубертатному періоді є зміна типової локалізації вогнищ ураження, виражений гіперпластичний і інфільтративний характер ураження з меншою тенденцією до гострозапальних явищ і підсиленням ліхеноїдного синдрому, менш помітна реакція на алергенні подразники, менш чітка сезонність. З віком спостерігається зміна фіксованої локалізації патологічного процесу на дифузні ураження шкіри обличчя, шиї, верхньої частини тулуба, верхніх кінцівок.

Наведені вище етіопатогенетичні механізми розвитку та вікові особливості алергодерматозів відображають необхідність пошуку патогенетично обґрунтованого оптимального методу лікування та профілактики даних захворювань. При цьому важливим аспектом успішної терапії є використання ефективних і безпечних топічних засобів, які швидко усувають запалення та свербіж, підвищують бар'єрну функцію та сприяють відновленню фізіологічних властивостей шкіри, поліпшують мікроциркуляцію та метаболізм у вогнищах ураження.

При виборі засобів зовнішньої терапії алергодерматозів слід обов'язково враховувати стадію та клінічні прояви патологічного шкірного процесу, вік пацієнта, тривалість захворювання, попереднє лікування та його ефективність, місце нанесення препарату та метод його аплікації, властивості активних компонентів та основи засобу.

Залежно від клінічної картини захворювання для зовнішнього лікування алергодерматозів використовуються топічні кортикостероїди, топічні інгібітори кальціоневрина, емолієнти, топічні антибактеріальні засоби, традиційні протизапальні засоби, такі як танін, риванол,

борна кислота у вигляді волого-висихаючих пов'язок і примочок тощо [2].

Найбільш виражений протизапальний ефект при гострих і хронічних алергічних захворюваннях шкіри мають топічні кортикостероїди. Проте за умов неправильного застосування вони характеризуються і найбільш значними побічними ефектами.

Ускладнення від нераціонального використання топічних кортикостероїдів поділяються на дві групи — топічні та системні. До шкірних ускладнень, що провокуються застосуванням кортикостероїдів зовнішньої дії, відносяться: активація умовно-патогенної флори, розвиток стрепто- та стафілодермій, кандидозу, загострення герпесвірусної інфекції; *Tinea incognito* (атипова клінічна картина дерматомикозу); стероїдна еритема, телеангіктазії, стероїдні акне або розацеа, периоральний дерматит; розвиток атрофії шкіри та стрій; виникнення гіпертрихозу, гіпопигментацій, фотосенсибілізації, порушення трофіки тканин і повільне загоєння ран тощо.

За умов високої біодоступності топічного кортикостероїду та пролонгованого його застосування (особливо на широкі ділянки шкіри та/або під оклюзійні пов'язки) значно збільшується ризик виникнення системних побічних ефектів, таких як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова супресія, розвиток синдрому Іценко—Кушинга, затримка росту у дітей, артеріальна гіпертензія, вплив на внутрішньочерепний тиск, гіперглікемія, ожиріння, гіпокальціємія, остеопороз, септичний некроз головки стегнової кістки, глаукома, катаракта тощо [4].

Саме тому топічні кортикостероїди повинні призначатись за суворими показаннями при встановленому точному діагнозі загострення алергічного захворювання шкіри з наявністю виражених запальних явищ із наступним переходом на нестероїдні протизапальні засоби.

За останні десятиліття значно зріс інтерес до використання негормональних зовнішніх засобів, обговорюється їх ефективність і місце в етапному лікуванні хворих на алергодерматози. Альтернативним методом зовнішньої терапії, що не має тяжких топічних та системних побічних реакцій, є використання фітопрепаратів, таких як засоби на основі рослини *Cardiospermum halicacabum*. Вони мають унікальний широкий спектр активності щодо патологічного алергічного шкірного процесу — чинять місцеву протизапальну, протисвербіжну та гіпоалергенну дію, нормалізують трансепідермальну втрату вологи, сприяють відновленню фізіологічних властивостей шкіри.

Уже в перших дослідженнях гомеопатичних препаратів, виготовлених із *Cardiospermum halicacabum*, встановлено, що ця рослина, відома з народної медицини, має терапевтичну дію щодо алергічних реакцій шкіри та слизових оболонок. *Cardiospermum halicacabum* чинить модулюючу дію на фосфоліпазу A2 та інші ферменти арахідонової кислоти; нормалізує рівень простагландинів та лейкотрієнів, циклічних ендоперекисів, вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів. Завдяки цьому *Cardiospermum halicacabum* має виражений протизапальний, протисвербіжний, неспецифічний гіпосенсибілізуючий ефект.

Природна активна речовина з тропічної ліани *Cardiospermum halicacabum* виявляє швидкий та стійкий ефект при таких запальних захворюваннях шкіри, як atopічний дерматит, алергічний контактний дерматит та екзема. При цьому першочерговим ефектом щодо патологічного шкірного процесу є швидке зменшення свербіжу, що зникає після короткого періоду застосування препарату. Під дією гомеопатичних препаратів, виготовлених із *Cardiospermum halicacabum*, швидко зменшуються запальні

явища у вигляді еритеми та набряку, з часом зникають і ліхеноїдні папули та ліхеніфіковані вогнища.

Важливою характеристикою фітопрепаратів є відсутність топічних і системних побічних дій, притаманних топічним кортикостероїдним засобам. Це робить можливим їх використання протягом тривалого часу, без обмежень у віці.

Мета роботи — визначити ефективність і безпечність комплексного лікування хворих на алергічні захворювання шкіри з використанням топічних засобів на основі рослини *Cardiospermum halicacabum* порівняно зі стандартними схемами терапії з урахуванням змін мікробіоценозу шкіри.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 55 хворих на алергічні захворювання шкіри з легким або середньотяжким перебігом віком від 1 до 17 років. Контрольну групу становили 35 практично здорових осіб аналогічного віку без ознак алергічних захворювань шкіри.

Критеріями включення до дослідження були:

- пацієнти віком від 1 до 17 років;
- хворі на алергодерматози в стадії загострення шкірного процесу з легким і середньотяжким ступенем перебігу захворювання або практично здорові особи без проявів шкірних захворювань (контрольна група);
- підписана пацієнтом, його батьками інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- діти віком до 1 року та дорослі віком від 18 років;
- наявність інших дерматологічних захворювань;
- пацієнти з відомою або передбачуваною гіперчутливістю до інгредієнтів досліджуваного засобу;
- пацієнти з тяжкими супутніми захворюваннями, психічними хворобами;
- відсутність комплаєнсу в застосуванні препарату з боку пацієнта або його батьків.

З включених до дослідження пацієнтів 32 особи мали atopічний дерматит, 13 — алергічний контактний дерматит, 10 — істинну екзему.

Спостереження за хворими на алергодерматози проводилось протягом 3 місяців.

Хворі на хронічні алергічні захворювання шкіри були розподілені на дві терапевтичні групи, ідентичні за віком, статтю, стадією та поширеністю патологічного процесу:

1) основна група — 30 осіб, які на фоні стандартної терапії зовнішньо отримували гомеопатичний засіб, виготовлений із *Cardiospermum halicacabum*;

2) група порівняння — 25 осіб, які отримували стандартну терапію алергічних захворювань шкіри.

Стандартна терапія проводилась згідно з протоколами надання медичної допомоги МОЗ України і включала проведення елімінаційних заходів, дотримання гіпоалергенної дієти, дезінтоксикаційні та гіпосенсибілізуючі засоби, антигістамінні препарати, вітамінотерапію, а за наявності супутньої патології — використання симптоматичної терапії.

Топічна терапія засобами на основі рослини *Cardiospermum halicacabum* наносилася на уражені ділянки шкіри протягом 21 дня.

Клінічна оцінка стану пацієнтів проводилася при первинному огляді (на момент звернення хворого по медичну допомогу), через 1, 2, 3, 12 тижнів від початку лікування. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих проводилась за міжнародною системою SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Інтенсивність еритеми, папулоутворення, мокнуття, екскоріацій, ліхеніфікації, сухості шкіри оцінювалась від 0 до 3 балів (0 — відсутність, 1 — лег-

кий ступінь вираженості, 2 — середній, 3 — тяжкий). Суб'єктивні ознаки у вигляді свербіжів та порушень сну оцінювались за шкалою від 0 до 10 балів. Індекс SCORAD розраховувався за загальноприйнятою формулою.

Усі хворі пройшли загальноклінічні обстеження, що включали загальні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові (включаючи аналіз крові на вміст глюкози, визначення печінкових трансаміназ, тимолової проби, С-реактивного білка, загального та прямого білірубину та ін.), серологічні дослідження на сифіліс.

Дослідження мікробіоценозу шкіри проводилось шляхом його прямої якісної та кількісної оцінки у 33 практично здорових осіб із контрольної групи та 32 хворих на алергодерматози до та через 3 місяці від початку лікування. Мікробне обсіменіння виражалось у колонієутворюючих одиницях (КУО) на 1 см².

Результати дослідження та їх обговорення

Усі хворі, які отримували запропоновані нами схеми лікування із застосуванням топічного засобу на основі *Cardiospermum halicacabum*, відзначали його хорошу переносимість. Алергічних і токсичних реакцій, а також інших побічних явищ під час лікування не спостерігалось. У жодному випадку не відзначалось змін біохімічних і гематологічних показників. Це свідчить про безпечність застосування запропонованих нами схем лікування.

Введення в комплекс лікування топічного засобу на основі *Cardiospermum halicacabum* сприяло підвищенню ефективності лікування хворих на алергічні захворювання шкіри, що знайшло своє відображення у значеннях індексу SCORAD (рис. 1). Використання топічного засобу на основі *Cardiospermum halicacabum* вже протягом першого тижня характеризувалось позитивною динамікою з боку об'єктивних ознак шкірного патологічного процесу — зменшенням вираженості еритеми, папулоутворення, мокнуття, екскоріацій, ліхеніфікації та сухості шкіри (рис. 2). Протягом другого тижня лікування спостерігалось ще більш значне зменшення даних симптомів, що спричинило зниження індексу SCORAD в основній групі в 4,7 рази порівняно з відповідним значенням до лікування (рис. 1). На 3-му тижні терапії із застосуванням топічного засобу на основі *Cardiospermum halicacabum* у більшості пацієнтів наступила клінічна ремісія захворювання (рис. 1). Отримані дані підтверджують значний протизапальний і гіпоалергенний ефект *Cardiospermum halicacabum*, а також його позитивну дію щодо відновлення фізіологічних властивостей шкіри.

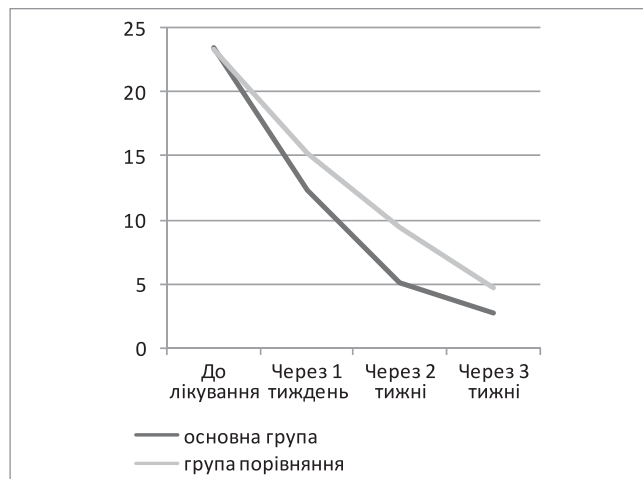


Рис. 1. Динаміка індексу SCORAD протягом лікування залежно від терапевтичної групи

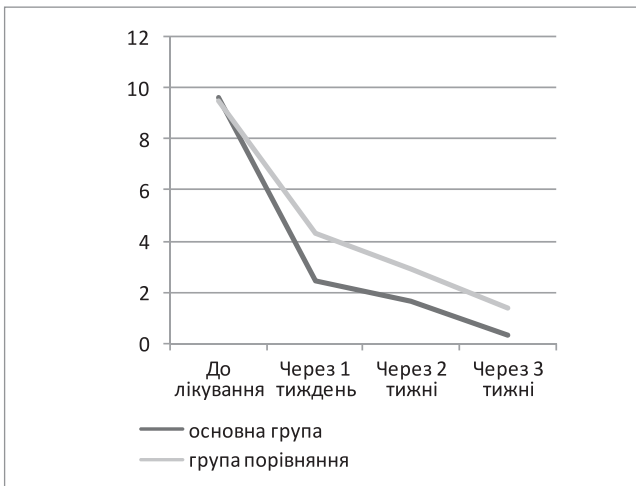


Рис. 2. Динаміка бальної оцінки об'єктивних ознак алергодерматозів (еритеми, папулоутворення, мокнуття, екскоріацій, ліхеніфікації, сухості шкіри) протягом лікування залежно від терапевтичної групи

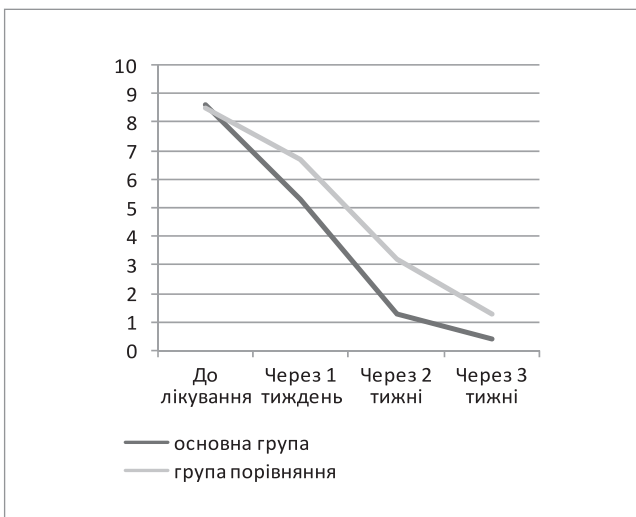


Рис. 3. Динаміка бальної оцінки свербіжності протягом лікування залежно від терапевтичної групи

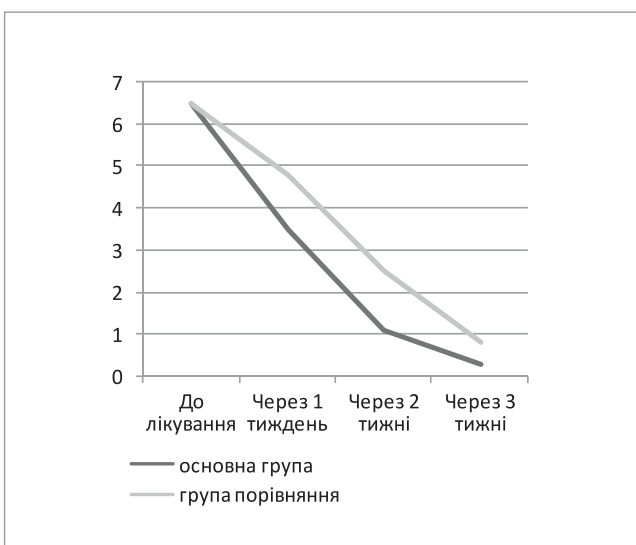


Рис. 4. Динаміка бальної оцінки ступеня порушень сну протягом лікування залежно від терапевтичної групи

Однак ще більш виражений ефект топічні засоби на основі *Cardiospermum halicacabum* проявляти щодо суб'єктивних ознак алергічних захворювань шкіри (рис. 3, 4). Так, у хворих, які отримували в комплексній терапії топічне лікування на основі *Cardiospermum halicacabum*, відзначалось достовірно більше зниження бальної оцінки свербіжності та порушень сну вже через 1 тиждень від початку лікування порівняно з результатами у хворих із групи порівняння. Така ж тенденція спостерігалась і через 2 тижні від початку лікування (рис. 3, 4). Ці дані свідчать про значний протисверб'їжний ефект *Cardiospermum halicacabum*, що дає змогу значно розширити можливість його застосування при сверблячих дерматозах.

Після отримання позитивного клінічного результату від комплексного лікування хворих на алергічні захворювання шкіри з використанням топічних засобів на основі *Cardiospermum halicacabum*, оцінювався вплив цієї схеми лікування на мікробіоценоз шкіри. Насамперед проводився аналіз мікробіологічних показників в обстежених пацієнтів із наявністю алергодерматозів та практично здорових осіб із контрольної групи. У хворих на алергодерматози відзначалось значне зростання загальної кількості бактерій у патологічних вогнищах порівняно з ділянками неураженої шкіри.

Проведений аналіз мікробіоценозу неуражених ділянок шкіри також показав зростання мікробного обмінення в пацієнтів з алергодерматозами порівняно з практично здоровими особами з контрольної групи. Як видно з таблиці, у хворих на алергічні захворювання шкіри на неуражених ділянках відзначалась статистично достовірно вища загальна кількість бактерій і кількість коагулазопозитивних стафілококів, що свідчило про розвиток дисбактеріозу всього шкірного покриву, а не лише окремих його ділянок. Ці мікробіологічні зміни, з одного боку, стали наслідком порушення цілісності шкірних покривів, а з іншого боку, — результатом системних порушень мікробіоценозу організму, що потребувало проведення відповідної корекції. З метою усунення та профілактики сухості шкіри і, як наслідку, порушень її цілісності пацієнтам з основної групи призначався топічний засіб на основі *Cardiospermum halicacabum*.

Як видно з таблиці, у хворих на алергодерматози після проведеного курсу лікування із застосуванням топічного засобу на основі *Cardiospermum halicacabum* відзначалось статистично достовірне зниження загальної кількості бактерій порівняно з відповідним показником до лікування та показником у пацієнтів із групи порівняння. Водночас, у пацієнтів, які не використовували *Cardiospermum halicacabum*, залишалась статистично достовірною різниця за загальною кількістю бактерій порівняно з результатами у

Таблиця

Мікробне обмінення неуражених ділянок шкіри у хворих на алергодерматози (Lg КУО)

Показник	Контрольна група	Хворі до лікування	Хворі після лікування:	
			група порівняння	основна група
Загальна кількість бактерій	4,12±0,10	4,7±0,12*	4,52±0,11*	4,15±0,10#^
Стафілококи коагулазонегативні	1,58±0,22	1,77±0,31	1,69±0,30	1,55±0,28
Стафілококи коагулазопозитивні	1,29±0,18	1,91±0,21*	1,56±0,23	1,31±0,20

Примітки: * — достовірна різниця (P<0,05) порівняно з контрольною групою; # — достовірна різниця (P<0,05) до та після лікування; ^ — достовірна різниця (P<0,05) після лікування між групами з різними схемами лікування.

хворих до лікування. Мікробіологічні показники (у тому числі кількість коагулазопозитивних стафілококів), отримані в основній групі після проведеного лікування, наближувались до результатів, отриманих у практично здорових осіб із групи порівняння.

Отримані дані доводять наявність не лише клінічного, але й довготривалого мікробіологічного ефекту від використання топічних засобів на основі *Cardiospermum halicacabum*. Це пов'язане з унікальною властивістю *Cardiospermum halicacabum* відновлювати фізіологічні властивості шкіри, що сприяє попередженню порушення цілісності шкіри та нормалізації мікробіоценозу. Таким чином, проведені дослідження доводять, що фітопрепарати на основі *Cardiospermum halicacabum* є безпечними та ефективними засобами для зовнішнього лікування хворих на алергічні захворювання шкіри віком від 1 року.

Висновки

Огляд новітніх літературних даних і проведених за останні роки досліджень свідчить про багатогранність етіопатогенетичних чинників алергічних захворювань

шкіри, наявність клінічних та патогенетичних вікових особливостей їх перебігу, актуальність пошуку ефективних методів їх лікування та профілактики в умовах сучасного соціуму.

Комплексна терапія алергодерматозів із застосуванням топічних фітопрепаратів на основі *Cardiospermum halicacabum* є патогенетично обґрунтованою та забезпечує швидкий клінічний ефект, що проявляється зниженням індексу SCORAD і нормалізацією мікробіоценозу шкіри.

Використання топічних фітопрепаратів на основі *Cardiospermum halicacabum* у комплексній терапії та профілактиці загострень хронічних алергічних захворювань шкіри є не лише ефективним, але й безпечним (враховуючи відсутність загрози розвитку топічних і системних побічних дій).

Отримані результати дають змогу направити подальші дослідження на вивчення етіопатогенетичних чинників виникнення і прогресування алергічних захворювань шкіри з наступним обґрунтуванням найбільш оптимальних методів їх лікування та профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрашко Ю.В. Антигистаминный препарат нового поколения «L-цет» в лечении больных хронической крапивницей / Ю.В. Андрашко, О.М. Галагурич // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2009. — № 2 (33). — С. 35—38.
2. Калюжная Л.Д. Атопический дерматит / Л.Д. Калюжная // Medix. — Antiaging. — 2011. — № 4 (22). — С. 24—27.
3. Калюжная Л.Д. Преодоление бактериального и грибкового осложнения при атопическом дерматите / Л.Д. Калюжная // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2007. — № 3 (26). — С. 11—14.
4. Кутасевич Я.Ф. Рациональный выбор топического стероида / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2012. — № 1 (44). — С. 55—58.
5. Мурзина Э.А. Оптимизация патогенетической терапии при атопическом дерматите / Э.А. Мурзина // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2009. — № 2 (33). — С. 16—19.
6. Святенко Т.В. Дерматозы, осложненные вторичной инфекцией: акценты на наружную терапию / Т.В. Святенко, О.С. Дудник, А.А. Франкенберг // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. — 2009. — № 1—2 (12). — С. 268—275.

Аллергические заболевания кожи в педиатрической практике: особенности клинических проявлений и терапевтических подходов

Н.Ю. Резниченко

КУ «Запорожский областной кожно-венерологический клинический диспансер» Запорожского областного совета, г. Запорожье, Украина

Цель — определить эффективность и безопасность комплексного лечения больных аллергическими заболеваниями кожи с использованием топических средств на основе растения *Cardiospermum halicacabum* в сравнении со стандартными схемами терапии с учетом изменений микробиоценоза кожи.

Пациенты и методы. Топическое средство на основе растения *Cardiospermum halicacabum* применено у 30 больных аллергическими заболеваниями кожи с легким или среднетяжелым течением, в возрасте от 1 до 17 лет.

Результаты. На 3-й неделе лечения топическим средством на основе растения *Cardiospermum halicacabum* у большинства пациентов наступила клиническая ремиссия заболевания.

Выводы. Комплексная терапия алергодерматозов с применением топического средства на основе растения *Cardiospermum halicacabum* патогенетически обоснована и обеспечивает быстрый клинический эффект, что проявляется снижением индекса SCORAD и нормализацией микробиоценоза кожи. Использование топического средства на основе растения *Cardiospermum halicacabum* в комплексной терапии и профилактике обострений хронических аллергических заболеваний кожи является не только эффективным, но и безопасным.

Ключевые слова: дети, аллергические заболевания, лечение, *Cardiospermum halicacabum*.

Allergic skin diseases in paediatric practice: peculiarities of clinical manifestations and therapeutic approaches

N. Yu. Reznichenko

CI «Zaporizhzhya Regional Skin and Venereal Hospital» of Zaporizhzhya Regional Council, Zaporizhzhya, Ukraine

Purpose — to determine the effectiveness and safety of complex treatment of patients with allergic skin diseases with the use of topical products based on plant *Cardiospermum halicacabum* in comparison with standard treatment regimens taking into account the changes of the microbiocenosis of the skin.

Patients and methods. Topical agent on the basis of the plant *Cardiospermum halicacabum* was applied in 30 patients aged 1–17 years old with mild or moderate course of allergic diseases of skin.

Results. At the 3rd week of treatment by topical agents on the basis of the plant *Cardiospermum halicacabum* in the majority of patients clinical remission was fixed.

Conclusions. Complex therapy of allergic dermatoses with the use of topical products based on plant *Cardiospermum halicacabum* is pathogenetically grounded and provides a rapid clinical effect, manifested by reduction of SCORAD index and normalization of skin microbiocenosis.

The use of topical product based on plant *Cardiospermum halicacabum* in complex therapy and prevention of exacerbations of chronic allergic skin diseases is not only effective, but also safe.

Key words: children, allergic diseases, treatment, *Cardiospermum halicacabum*.

Сведения об авторах:

Резниченко Наталия Юрьевна — д.мед.н., доц. каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО Запорожского государственного медицинского университета, врач кожного отделения №1 КУ «Запорожский областной кожно-венерологический клинический диспансер» ЗОС. Адрес: г. Запорожье, ул. Академика Амосова, 67; тел. (061) 764-17-34.

Статья поступила в редакцию 5.12.2015 г.

УДК 616-056.3-053.3:612.392

Т.В. Починок¹, В.Д. Барзилович¹, А.Д. Барзилович²

Фактори ризику формування atopії в дітей раннього віку з проявами харчової алергії

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):94-97; doi 10.15574/PP.2016.68.94

Мета — проаналізувати фактори ризику формування atopії в дітей в антенатальному періоді; визначити зв'язок вищезазначених факторів із проявами atopії й тяжкістю перебігу алергічних захворювань.

Пацієнти та методи. Обстежено 311 дітей з проявами atopічного дерматиту на першому році життя. Усі діти знаходились під спостереженням від народження до 3-річного віку. За результатами третього року спостереження оцінено частоту і тяжкість перебігу алергічних захворювань: atopічного дерматиту (за шкалою SCORAD) та бронхіальної астми (за міжнародною шкалою тяжкості перебігу). В усіх дітей під час першого огляду і надалі щорічно визначено рівень загального IgE у сироватці венозної крові, як маркера atopії, методом твердофазного, хемолюмінісцентного імуноферментного аналізу на апараті IMMULITE 200. За результатами дослідження на третьому році спостереження діти, що мали показник понад 60 МЕ/мл, віднесені до групи IgE+ (n=162), а діти, що мали показник менше 60 МЕ/мл, — до групи IgE- (n=149). Групи порівняння сформовані за результатами третього року спостереження, оскільки він максимально продемонстрував проявлену atopію. Аналіз факторів ризику в антенатальному періоді оцінено за допомогою анкетування батьків.

Результати. Встановлено, що найбільше значення на формування atopії у дітей в антенатальному періоді відіграє обтяжена спадковість. Нами не підтверджено вплив на частоту реалізації atopії в дітей віку батьків, наявності в них хронічних неалергічних захворювань, способу запліднення, тяжкості перебігу вагітності, прийому гормональних та антибактеріальних препаратів, паління та дотримання дієти мамою під час вагітності. Достовірним фактором, що впливає на частоту реалізації бронхіальної астми, є паління матері під час вагітності. Більш тяжкий перебіг atopічного дерматиту спостерігається в дітей, мами яких дотримувались жорсткої дієти під час вагітності.

Висновки. На тяжкість перебігу алергічного процесу (як atopічного, так і неatopічного) впливають керовані фактори (харчування, шкідливі звички, прийом медикаментозних препаратів тощо). Вплив на ці фактори залишається перспективним шляхом до поліпшення якості життя пацієнтів з алергічними захворюваннями.

Ключові слова: atopія, харчова алергія, раціональне вигодовування.

Вступ

Незважаючи на зосередженість світової медичної громади на питаннях профілактики й лікування алергічних захворювань, поширеність цієї патології у світі продовжує невпинно зростати [1, 3, 4, 7]. Маніфестація більшості алергічних захворювань відбувається саме в ранньому дитинстві. Так, за даними Європейської асоціації алергологів, у 45% дітей з atopічним дерматитом (АД) перші ознаки виникають у віці до 6 місяців, у 60% — протягом першого року життя [1, 8, 15]. У 14,3% дітей, які страждають на бронхіальну астму (БА), перші прояви захворювання (а саме візінг синдром асоційований із гострими респіраторними вірусними інфекціями) спостерігалися також на першому році життя [5, 14].

Одним із найбільш значущих факторів, з яким пов'язаний розвиток алергічних захворювань, є генетична детермінанта — atopія [2, 3, 12]. Оскільки вплинути безпосередньо на atopічну предомінанту неможливо, залишається перспектива запобігання її реалізації — виявлення та виключення чинників, які впливають на дитину в процесі її формування та активного зростання в ante-, peri- та постнатальному періодах.

Мета роботи — проаналізувати фактори ризику формування atopії в дітей в антенатальному періоді та визначити зв'язок вищезазначених факторів із проявами atopії й тяжкістю перебігу алергічних захворювань.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання мети роботи обстежено 311 дітей з проявами АД на першому році життя. Вибірка формувалась на базі Універсальної клініки «Оберіг» та дитячого відділення Дорожньої клінічної лікарні № 1 м. Києва. Усі діти знаходились під спостереженням від народження до 3-річного віку. За результатами третього року спостереження оцінювалися частота і тяжкість перебігу алергічних захворювань: АД та БА. Тяжкість перебігу АД оціню-

валася за шкалою SCORAD, а тяжкість перебігу БА — за міжнародною шкалою тяжкості перебігу.

В усіх дітей під час першого огляду і надалі щорічно визначався рівень загального IgE у сироватці венозної крові як маркера atopії. Дослідження проводились у клініко-діагностичній лабораторії УК «Оберіг» методом твердофазного, хемолюмінісцентного імуноферментного аналізу на апараті IMMULITE 200 — як найбільш чутливий та найбільш високоспецифічний метод дослідження. За результатами дослідження на третьому році спостереження діти, що мали показник понад 60 МЕ/мл, відносилися до групи IgE+ (n=162), а діти, що мали показник менше 60 МЕ/мл, — до групи IgE- (n=149). Групи порівняння формувалися саме за результатами третього року спостереження, оскільки він максимально продемонстрував проявлену atopію [4, 11].

За статтю діти в досліджуваних групах достовірно не відрізнялися і становили: у групі IgE+ — 56,8% хлопчиків 43,2% дівчаток, у IgE- — відповідно 51,0% та 49,0% (p>0,05).

За результатом третього року спостереження, кількість дітей з АД у групі IgE+ становила 53,1% (n=86), у групі IgE- — 42,9% (n=64), (p>0,05). Тоді як частота реалізації БА у групі IgE+ дорівнювала 25,9% (n=42), у групі IgE- — 4,1% (n=6), (p<0,05).

Аналіз факторів ризику в антенатальному періоді оцінювався за допомогою анкетування батьків, і включав: середній вік батьків на час народження обстежуваної дитини, наявність у родичів I і II ступеня споріднення алергічних та хронічних неалергічних захворювань, аналіз перебігу вагітності та впливу несприятливих факторів під час вагітності (паління, прийом антибактеріальних препаратів на фоні загострень вогнищ хронічних інфекцій чи перебігу гострих бактеріальних інфекцій), дієта матері під час вагітності.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовувалися стандартні методики оцінки достовір-

Таблиця 1

Наявність алергічних захворювань родичів I ступеня споріднення дітей у групах IgE+ та IgE-

Алергічне захворювання	У матері, n (%)		У батька, n (%)		У сібсів, n (%)	
	IgE+	IgE-	IgE+	IgE-	IgE+ (75 родин)	IgE- (83 родини)
Атопічний дерматит	58 (35,8%)	29 (19,5%)	52 (32,1%)	43 (28,8%)	28 (37,3%)	29 (34,9%)
Алергічний риніт	30 (18,5%)*	6 (4%)*	32 (19,7%)*	8 (5,4%)*	22 (29,3%)*	7 (8,4%)*
Харчова алергія	2 (1,2%)	15 (10%)	1 (0,6%)	14 (9,4%)	2 (2,7%)	2 (2,4%)
Обструктивний бронхіт	2 (1,2%)	1 (0,7%)	6 (3,7%)*	1 (0,7%)	15 (20%)*	6 (7,2%)
Бронхіальна астма	5 (3,1%)*	0*	14 (8,6%)*	3 (2%)*	9 (12%)*	4 (4,8%)*
Поліноз	30 (18,5%)*	4 (2,7%)*	24 (14,8%)*	4 (2,7%)*	4 (5,3%)	2 (2,4%)
Медикаментозна алергія	6 (3,7%)	0	2 (1,2%)	0	0	0
Хронічна кропив'янка	7 (4,3%)	4 (2,7%)	2 (1,2%)	3 (2%)	0	1 (1,2%)
Інсектна алергія	0	0	1 (0,6%)	0	2 (2,6%)	0

Примітка: * – різниці між показниками в групах IgE+ та IgE- вірогідні, p<0,05.

ності відмінностей в порівнюваних обстежуваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Вірогідність оцінювалася за допомогою дисперсійного аналізу, t-критерію Фішера, Стюдента, критерію x2. Різниця показників розраховувалася за оцінкою критерію Хі-квадрат Пірсона і вважалася достовірною при значенні p<0,05. Статистична обробка проводилася на ПЕОМ IBM/PC за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2000 і програми IBM SPSS Statistics 21.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними анкет, заповнених батьками, середній вік батьків на час народження обстежуваної дитини в досліджуваних групах достовірно не відрізнявся і становив для матері 27±5,4 року в групі IgE+ проти 27±5,2 року в групі IgE- (p>0,05) і для батька – відповідно 31±6,0 року та 31±5,9 року (p>0,05).

Генеалогічний аналіз засвідчив високий відсоток дітей з обтяженим алергологічним родинним анамнезом в обох досліджуваних групах зі значною перевагою в дітей з групи IgE+ (табл. 1, 2). Лише в 1 (1,6%) дитини із групи IgE+ не було алергічних захворювань ні в першому, ні в другому поколінні родичів, тоді як у групі IgE- діти без обтяженого родинного алергологічного анамнезу становили 13,6% (n=22), (p<0,001).

При більш детальному аналізі спостерігалися різні тенденції розподілу алергічних захворювань у родичів I та II ступеня споріднення в групах IgE+ та IgE- (табл. 1 та 2). Так, у групі IgE- у родичів дітей переважали прояви АД та харчової алергії, тоді як у групі IgE+, крім АД, достовірно частіше зустрічались алергічний риніт, поліноз та БА.

За отриманими даними, в обстежених дітей шанси на народження дитини з атопією в родині, де хоча б в одного з батьків обтяжений алергологічний анамнез, були вищими в 27,9 разу, ніж у родині без алергічного анамнезу (95% ДІ: 3,7–209,7).

При аналізі хронічних захворювань неалергічного генезу в обох групах найбільший відсоток становили захворювання шлунково-кишкового тракту в обох батьків із тенденцією до переважання в групі IgE-, проте при статистичній обробці даних різниця достовірною не була – 16,7% у матері із групи IgE+ проти 23,5% у матері із групи IgE+ (p>0,05) та 17,3% у батьків із групи IgE+ проти 21,5% у батьків із групи IgE- (p>0,05). Серед хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту переважали хронічний холецистит (без каменів і калькульозний), хронічний неатрофічний гастрит, хронічний гастродуоденіт із підвищеною кислотоутворюючою функцією Нр (+).

Серед хронічних захворювань серцево-судинної системи в батька в обох досліджуваних групах характерними були гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця – 17,9% у групі IgE+ та 12,8% у групі IgE- (p>0,05).

За захворювання ендокринної системи здебільшого були представлені аутоімунними тиреоїдами з гіпофункцією щитоподібної залози, цукровим діабетом та зустрічались переважно у жінок в обох групах – 23,5% у групі IgE+ проти 18,1% у групі IgE- (p>0,05).

При аналізі перебігу вагітності кількість дітей, народжених після екстракорпорального запліднення, у групі IgE+ становила 14,2% (n=23), у групі IgE- – 8% (n=12) та достовірно не відрізнялася (p>0,05). Гормональної підтримки (переважно прогестеронової) під час перебігу вагітності потребували близько третини матерів в обох досліджуваних групах: 35,2% у групі IgE+ та 32,2% у групі IgE-, p>0,05.

При аналізі впливу несприятливих факторів на плід під час вагітності був зафіксований прийом антибактеріальних препаратів (переважно пеніцилінового ряду) у групі IgE+ у 20 (12,3%) матерів, у групі IgE- – 15 (10,1%) матерів (p>0,05) на фоні загострень вогнищ хронічних інфекцій чи перебігу гострих бактеріальних інфекцій. У 5 матерів із групи IgE+ та 3 матерів із групи IgE- (p>0,05) стан здоров'я потребував прийому 3 і більше антибактеріальних препаратів під час вагітності.

Паління (понад 10 цигарок на добу) в матері під час вагітності відмічалася у групі IgE+ у 19 родин, у групі IgE- – в 11 родин та достовірно не відрізнялося в групах порівняння (p>0,05).

Окремим важливим фактором залишається харчування жінки під час вагітності. Загальносвітові тенденції представлені двома глобальними підходами. Перший

Таблиця 2

Наявність алергічних захворювань родичів II ступеня споріднення дітей у групах IgE+ та IgE-

Алергічне захворювання	Бабусі/дідуся, N (%)	
	IgE+	IgE-
Атопічний дерматит	24 (14,8%)	10 (6,7%)
Алергічний риніт	19 (11,7%)*	7 (4,7%)*
Харчова алергія	3 (1,8%)	3 (2%)
Обструктивний бронхіт	12 (7,4%)*	6 (4%)
Бронхіальна астма	19 (11,7%)*	6 (4%)*
Поліноз	41 (25,3%)*	5 (3,5%)*
Медикаментозна алергія	5 (3,1%)	0
Хронічна кропив'янка	12 (7,4%)	0
Інсектна алергія	1 (0,6%)	0

Примітка: * – різниці між показниками в групах IgE+ та IgE- вірогідні, p<0,05.

Таблиця 3

Тяжкість перебігу алергічного дерматиту в групі IgE+ залежно від типу дієти матері під час вагітності

Тяжкість проявів atopічного дерматиту	Дієта матері під час вагітності, n (%)	
	жорстка	ротаційна
Без шкірних проявів	28 (41,2%)	48 (51%)
До 20 балів за шкалою SCORAD	14 (20,6%)	26 (27,6%)
20–40 балів за шкалою SCORAD	22 (32,3%)	16 (17%)
40 і більше балів за шкалою SCORAD	4 (5,9%)	4 (4,2%)

(більш типовий для країн Азії та пострадянського простору) пропонує жорсткий підхід до виключення всіх продуктів «можливих» алергенів, що значно зужує спектр харчових продуктів у раціоні вагітної та знижує її якість життя. Другий підхід (більш типовий для країн Європи та Америки, і саме його пропагандують Європейська академія алергології та імунології (EAACI) та Foods Committee of the American Academy of Allergy (FC of AAA)) пропонує ротаційну дієту із жорстким виключенням лише підтверджених індивідуальних тригерних алергенів [2, 6, 13]. До того ж, за результатами останніх досліджень [6], підтвердження ролі алергену визначається не лише за допомогою *in vitro* діагностики, але й провокаційних проб, оскільки підвищені рівні специфічних IgE засвідчують лише наявність сенсibilізації, але не алергічного захворювання [7]. При аналізі харчування вагітних у досліджуваних групах звертало увагу, що значний відсоток матерів в обох групах (у групі IgE+ — 58% (n=94), у групі IgE- — 73,8% (n=110)) дотримувались саме ротаційної дієти, що можна пов'язати з більшою обізнаністю лікарів у зв'язку зі зростанням алергічної захворюваності в Україні та більшою обізнаністю батьків (наявність старших дітей з алергічною патологією, широке висвітлення теми в засобах масової інформації).

При оцінці значення впливу дієти матері під час вагітності на частоту реалізації atopічного захворювання різниця показників за оцінкою критерію Хі-квадрат Пірсона не була статистично значущою (p>0,05).

Аналіз факторів, які впливають на тяжкість АД в дітей з проявленою atopією (IgE+) показав, що перебіг захворювання був достовірно легшим у родинах, в яких мама дотримувалася ротаційної дієти під час вагітності (табл. 3).

Як зазначалося вище, частота вживання мамою антибактеріальних препаратів достовірно не відрізнялась у групах IgE+ та IgE-, однак відмічалось, що у всіх дітей, мами яких під час вагітності приймали більше 3 антибактеріальних засобів, до третього року спостереження зберігалася тяжка прояви АД (понад 30 балів за шкалою SCORAD). Проте отримані дані не є статистично достовірними через малу вибірку.

Аналізуючи фактори, що впливали на частоту реалізації БА, достовірно значущою тенденцією була підвищена частота реалізації БА в родинах, де мама палила під час вагітності: у групі IgE+ — 73,7%, у групі IgE- — 27%.

Висновки

Найбільше значення на формування atopії у дітей в антенатальному періоді відіграє наявність обтяженої спадковості.

У даному дослідженні не виявлено підтвердження впливу на частоту реалізації atopії в дітей віку батьків, наявності в них хронічних неалергічних захворювань, способу запліднення, тяжкості перебігу вагітності, прийому гормональних та антибактеріальних препаратів, паління та дотримання дієти мамою під час вагітності.

Достовірним фактором, що впливає на частоту реалізації БА (як у групі IgE+, так і IgE-), є паління матері під час вагітності.

Більш тяжкий перебіг АД спостерігається в дітей, мами яких дотримувались жорсткої дієти під час вагітності.

На тяжкість перебігу алергічного процесу (як atopічного, так і неatopічного) впливають керовані фактори (харчування, шкідливі звички, прийом медикаментозних препаратів тощо). Вплив на ці фактори залишається перспективним шляхом до поліпшення якості життя пацієнтів з алергічними захворюваннями.

ЛІТЕРАТУРА

- Ахмина Н.И. Технология перинатальной профилактики аллергических заболеваний у детей / Н.И. Ахмина, Н.А. Горохова // Алергологія і імунологія. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 160—161.
- Дмитришин Б.Я. Вивчення етіології харчової алергії у дітей раннього віку / Б.Я. Дмитришин, С.К. Ткаченко, Л.В. Беш // Експериментальна і клінічна фізіологія і біохімія. — 1999. — № 3. — С. 108—110.
- Ласица О.И. Атопический марш у детей. Перспектива профилактики и прогноза / О.И. Ласица // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 1 (01). — С. 12—48.
- Смолкин Ю.С. Атопический дерматит у детей: принципы диагностики и рациональной терапии / Ю.С. Смолкин, А.А. Чебуркин // Лечащий врач. — 2002. — № 9. — С. 22—25.
- Функциональные нарушения органов пищеварения у детей / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А.И. Хавкин, А.С. Эйберман. — Москва, 2005. — 35 с.
- Collier S. Nutrition for the pediatric office: update on vitamins, IFNant feeding and food allergies / S. Collier, J. Fulhan, C. Duggan // Curr. Opin. Pediatr. — 2004. — Vol. 16, № 3. — P. 314—320.
- Diagnosis and assessment of atopic dermatitis : Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3 / American Academy of Dermatology. 2014.
- Diagnosis and assessment of atopic dermatitis: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1 / American Academy of Dermatology, 2014.
- Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) / European Dermatology Forum. 2014.
- Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicenter randomized controlled non-inferiority trial (PLUTO study) / M.B. Koek, E. Buskens, H. van Weelden [et al.] // BMJ. — 2009. — Vol. 338. — P. b1542.
- Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicenter randomized controlled non-inferiority trial (PLUTO study) / M.B. Koek, E. Buskens, H. van Weelden // BMJ. — 2009. — Vol. 338. — P. b1542.
- Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2 / American Academy of Dermatology. 2014.
- Management of atopic eczema in primary care. 2011 / SIGN 125.
- Pimecrolimus and narrowband UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescents with atopic dermatitis / T.Y. Tzung, C.B. Lin, Y.H. Chen, C.Y. Yang // Acta Derm. Venereol. — 2006. — Vol. 86. — P. 34—38.
- The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy / T.H. Clayton, S.M. Clark, D. Turner, V. Goulden // Clin. Exp. Dermatol. — 2007. — Vol. 32. — P. 28—33.
- Treatment of atopic dermatitis with the xenon chloride excimer laser / E. Baltas, Z. Csoma, L. Bodai [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2006. — Vol. 20. — P. 657—660.

Факторы риска формирования атопии у детей раннего возраста с проявлениями пищевой аллергииТ.В. Починок¹, В.Д. Барзилович¹, А.Д. Барзилович²¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Универсальная клиника «Оберег», г. Киев, Украина**Мета** — проанализировать факторы риска формирования атопии у детей в антенатальном периоде; определить связь вышеупомянутых факторов с проявлениями атопии и тяжестью течения аллергических заболеваний.**Пациенты и методы.** Обследованы 311 детей с проявлениями атопического дерматита на первом году жизни. Все дети находились под наблюдением от рождения до 3-летнего возраста. По результатам третьего года наблюдения оценена частота и тяжесть течения аллергических заболеваний: атопического дерматита (по шкале SCORAD) и бронхиальной астмы (по международной шкале тяжести хода). У всех детей во время первого осмотра и в дальнейшем ежегодно определен уровень общего IgE в сыворотке венозной крови, как маркера атопии, методом твердофазного, хемолуминисцентного иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE 200. По результатам исследования на третьем году наблюдения дети, которые имели показатель более 60 МЕ/мл, отнесены в группу IgE+ (n=162), а дети, которые имели показатель менее 60 МЕ/мл, — в группу IgE- (n=149). Группы сравнения сформированы по результатам третьего года наблюдения, так как он максимально продемонстрировал проявленную атопию. Анализ факторов риска в антенатальном периоде оценен с помощью анкетирования родителей.**Результаты.** Установлено, что наибольшее значение на формирование атопии у детей в антенатальном периоде играет обремененная наследственность. Нами не подтверждено влияние на частоту реализации атопии у детей возраста родителей, наличия в них хронических неаллергических заболеваний, способа оплодотворения, тяжести течения беременности, приема гормональных и антибактериальных препаратов, курения и соблюдения диеты мамой во время беременности. Достоверным фактором, который влияет на частоту реализации бронхиальной астмы, является курение матери во время беременности. Более тяжелое течение атопического дерматита наблюдается у детей, мамы которых соблюдали жесткую диету во время беременности.**Выводы.** На тяжесть течения аллергического процесса (как атопического, так и неатопического) влияют управляемые факторы (питание, вредные привычки, прием медикаментозных препаратов и тому подобное). Влияние на эти факторы остается перспективным путем к улучшению качества жизни пациентов с аллергическими заболеваниями.**Ключевые слова:** атопия, пищевая аллергия, рациональное вскармливание.**Risk factors of atopy formation in infants with food allergy manifestations**T.V. Pochinok¹, V.D. Barzilovich¹, A.D. Barzilovich²¹A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Universal Clinic «Obereg», Kiev, Ukraine**Objective** — to analyze the risk factors of atopy formation in infants during the antenatal period; to determine the relationship of the above said factors with the manifestations of atopy and severity of allergic diseases.**Patients and methods.** A total of 311 children with manifestations of atopic dermatitis in the first year of life are observed. All children were under observation from birth to 3 years of age. According to the results of the triennial examination was estimated the frequency and severity of allergic diseases: atopic dermatitis (by SCORAD scale) and bronchial asthma (according to the ISCD scale). During the first observation and further annually in all children was determined the level of total IgE in the venous blood serum as a marker of atopy, by the method of solid-phase, chemiluminescent immunosorbent assay with the use of the IMMULITE 200. According to the results of the study on the third year of observing children who had index of more than 60 IU / ml, were referred to the IgE + group (n = 162), and the children who had a rate of less than 60 IU / ml, - to the IgE- group (n = 149). Comparison groups were formed according to the results of the third year of observation, as it more brightly demonstrates the manifestations of atopy. Analysis of risk factors in the antenatal period was estimated by the use of parental questionnaire.**Results.** It was found that the burdened heredity plays the highest value on the formation of atopy in children in the antenatal period. We have not confirmed the effect of parents age on the frequency of implementation of atopy in children, the presence of chronic non-allergic diseases, fertilization method, the severity of pregnancy, application of hormonal and antibacterial preparations, smoking and dietary of the mother during the pregnancy. Significant factor that affects the rate of implementation of bronchial asthma is maternal smoking during the pregnancy. A more severe course of atopic dermatitis was marked in children, whose mothers had kept a rigid diet during pregnancy.**Conclusions.** On the course of the severity of the allergic process (both atopic and non-atopic) affected manageable factors such as nutrition, bad habits, application of preparations etc.). The impact on these factors is a promising way to improve the quality of life of patients with allergic diseases.**Key words:** atopy, food allergy, rational feeding.**Сведения об авторах:**

Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н, проф. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского 8-а, ДКЛ №1.
Барзилович Владислава Дмитриевна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского 8-а, ДКЛ №1.
Барзилович Анастасия Дмитриевна — зав. педиатрической службы УК «Оберег». Адрес: г. Киев, ул. Зоологическая, 3в.

Статья поступила в редакцию 2.12.2015 г.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий официального направления и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанный автором (ами), и оригинал официального направления высылаются по почте на адрес редакции.

Текст статьи принимается на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках. Объем реферата не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам. Он будет опубликован отдельно от основного текста статьи и должен быть понятным без самой публикации.

Реферат к оригинальной статье должен быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение; д) ключевые слова. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel, фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi). Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы.

Необходимо подавать два варианта списка литературы.

Первый вариант. Список литературы подается сразу же за текстом и оформляется в соответствии с ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, используемым в диссертационных работах. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованные на русском или украинском языках, далее — иностранных авторов, а также отечественных, опубликованные на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.

Пример оформления:

Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.

Волосянко А. Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензину конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синоверська, Л. Я. Литвинець // Буковинський мед. вісн. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 23–27.

Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова — М. : Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.

Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Кияев, Л. И. Савельев, Л. Ю. Герасимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 4 (54). — С. 14–17.

Второй вариант необходим для анализа статьи в международных наукометрических базах данных, он полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Нельзя использовать предусмотренные ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаки разделения: // и.

Пример оформления:

Для статей: Фамилии авторов и название журнала подаются в транслитерации латиницей, название статьи — на английском языке. Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of article. Title of Journal. 10(2); 3: 49–53.

Kaplin VV, Uglov SR, Bulaev OF, Goncharov VJ, Voronin AA, Piestrup MA.

2002. Tunable, monochromatic x rays using the internal beam of a betatron. Applied Physics Letters. 18(80); 3: 3427–3429.

Kulikov VA, Sannikov DV, Vavilov VP. 1998. Use of the acoustic method of free oscillations for diagnostics of reinforced concrete foundations of contact networks. Defektoskopiya. 7: 40–49.

Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS et al. 2010. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. Pediatr Cardiol. 31(5): 587–597.

Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной по всему тексту.

Статья заканчивается сведениями об авторах. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона. Если автор работает в нескольких организациях, указываются данные по всем организациям.

Печатный вариант статьи сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия

**План-графік проведення навчальних семінарів
у виїзному форматі «Проблеми та перспективи сучасної педіатрії»**

№	Дата проведення	Області, які беруть участь	Місце проведення
1.	15.02.2017	Одеська область	м. Одеса
2.	16.02.2017	Миколаївська область	м. Миколаїв
3.	17.02.2017	Херсонська область	м. Херсон
4.	02.03.2017	Черкаська, Кіровоградська області	м. Черкаси
5.	03.03.2017	Київська, Чернігівська області, м. Київ,	м. Київ
6.	23.03.2017	Вінницька область	м. Вінниця
7.	24.03.2017	Хмельницька область	м. Хмельницький
8.	20.04.2017	Харківська область, Сумська область	м. Харків
9.	21.04.2017	Полтавська область	м. Полтава
10.	14.09.2017	Львівська, Волинська, Рівненська області	м. Львів
11.	15.09.2017	Закарпатська область	м. Ужгород
12.	12.10.2017	Тернопільська область	м. Тернопіль
13.	13.10.2017	Івано-Франківська, Чернівецька області	м. Івано-Франківськ
14.	01.11.2017	Дніпровська область	м. Кривий Ріг
15.	02.11.2017	Дніпровська область	м. Дніпро
16.	03.11.2017	Запорізька область	м. Запоріжжя
17.	09.11.2017	Київська, Житомирська області, м. Київ	м. Київ
18.	16.11.2017	м. Київ, Київська область, Луганська область, Донецька область	м. Київ, м. Краматорськ, м. Маріуполь

**План-графік проведення навчальних семінарів у дистанційному режимі
у форматі телемосту «Здоров'я дитини у сучасному світі»**

№	Дата проведення	Області, які беруть участь	Місце проведення
1.	22.02.2017	м. Київ, Київська область, Тернопільська область, Хмельницька область, Чернівецька область	м. Київ — м. Тернопіль — м. Хмельницький — м. Чернівці
2.	30.03.2017	м. Київ, Київська область, Львівська область, Волинська область	м. Київ — м. Львів — м. Луцьк
3.	27.04.2017	м. Київ, Київська область, Дніпропетровська область, м. Кривий Ріг, Запорізька область	м. Київ — м. Дніпро — м. Кривий Ріг — м. Запоріжжя
4.	26.05.2017	м. Київ, Київська область, Івано-Франківська область, Закарпатська область,	м. Київ — м. Івано-Франківськ — м. Ужгород
5.	02.06.2107	м. Київ, Київська область, Луганська область, Донецька область	м. Київ — м. Краматорськ — м. Северодонецьк — м. Маріуполь
6.	28.09.2017	м. Київ, Київська область, Харківська область, Вінницька область, Сумська область	м. Київ — м. Харків — м. Вінниця — м. Суми
7.	19.10.2017	м. Київ, Київська область, Черкаська область, Кіровоградська область, Чернігівська область	м. Київ — м. Черкаси — м. Кропивницький — м. Чернігів
8.	23.11.2017	м. Київ, Київська область, Одеська область, Миколаївська область, Херсонська область	м. Київ — м. Одеса — м. Миколаїв — м. Херсон
9.	08.12.2017	м. Київ, Київська область, Полтавська область, Рівненська область, Житомирська область	м. Київ — м. Полтава — м. Рівне — м. Житомир



Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ - основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

ЕМАПЛАГ специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакариоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів

ЕМАПЛАГ містить в 1 мл 15000 МО рекомбінантного тромбопоетину людини

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкція 1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше
на сайті www.uf.ua

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕМАПЛАГ®
Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 МО; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.
Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в паці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р.
Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.drz.com.ua/>

