

Перинатология и Педиатрия

имени Е.М. Лукьяновой



4 (60) 2014

Наш подписной индекс 22811

Вниманию авторов!

Теперь ваши статьи доступны в международном информационном медицинском пространстве. Статьи в журнале «Перинатология и Педиатрия» получили индекс DOI. Подробнее читайте на стр. 6–7

Віброцил

NOVARTIS

НІЖНА ДІЯ:

Зберігає природні захисні функції миготливого епітелію слизової оболонки носа:

- помірну судинозвужуючу дію
- не викликає гіперемію
- безпечний за рівнем рН і осмослярності

ПОТРИЙНИЙ ЕФЕКТ

- судинозвужувальний
- протинабряковий
- протиалергійний

Ніжне звільнення від нежитю!

- **Краплі назальні** з 1-го місяця життя*
- **Спрей назальний** з 6 років
- **Гель назальний** з 6 років

* Після консультації лікаря.



Реклама лікарського засобу. Рекомендовано обов'язково ознайомитися з інструкцією для застосування та проконсультуватися з лікарем перед застосуванням лікарського засобу. Зберігати у недоступному для дітей місці. Віброцил, краплі назальні, 15 мл (Р. П. № UA/4564/01/01 від 19.01.2011). Віброцил, спрей назальний, 10 мл (Р. П. № UA/4564/02/01 від 19.01.2011). Віброцил, гель назальний, 12 г (Р. П. № UA/4564/03/01 від 19.01.2011). Діючі речовини: фенілефрין, диметиндану малат. Виробник усіх препаратів — «Новартис Консьюмер Хелс С.А.», Швейцарія.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

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



С Новым годом!

Дорогие читатели!

От всей души поздравляем Вас с Новым 2015 годом и Рождеством Христовым!

Этот год был непростым, но он сделал нас сильнее и мудрее, помог сплотиться и осознать свое единство, возродил уважение к вечным ценностям – миру, добру, любви.

Мы надеемся, что в Новом 2015 году журнал «Перинатология и педиатрия» продолжит добрую традицию и будет радовать своих читателей актуальными статьями, которые помогут вам в вашем нелегком и ответственном служении людям.

От всей души желаем вам мира и стабильности, пускай ваш достойный труд будет сполна вознагражден уважением людей и государства. Пусть в Новом году исполнятся ваши самые сокровенные мечты и воплотятся самые смелые замыслы. Счастья, любви и праздничного настроения.

Счастливого Нового года и Рождества Христова!

*Редакция журнала
«Перинатология и педиатрия»*



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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

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

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

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

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

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

ВИДАВЦІ

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

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

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

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України Протокол № 11 від 29.12.2014 р.
Підписано до друку 29.12.2014 р.

Формат 60x90/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 8000 прим. Зам. №04.02/01 від 04.02.2015

Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідцтво суб'єкта видавничої справи: А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
м. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44

Передплатити «Перинатологію та педіатрію» можна в будь-якому поштовому відділенні.
Передплатний індекс 22811

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

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

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, 2014
©Видавництво «Експерт», 2014

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

Київ 2014

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

HEAD EDITOR: Antypkin Iurii Gennadiyovych

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

DEPUTY HEAD EDITOR: Omelchenko Lyudmila Ivanivna

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

SCIENTIFIC ADVISERS: Dronova Viktoriya Leonidivna

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

Volosovets Oleksandr Petrovich

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

ACADEMIC SECRETARY: Kvashnina Lyudmila Viktorivna

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

PROJECT DIRECTOR Bakhtiarova Dana Olegivna

LAYOUT AND DESIGN Shcherbatykh Vlododymyr Stanislavovych

EDITORIAL STAFF:

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

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

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

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

PUBLISHERS

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

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

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

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua

<http://medexpert.org.ua>

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

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SD «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Medical Sciences of Ukraine» Protocol № 11 from 29.12.2014 y.

Passed for printing 29.12.2014 y.

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 8 000 copies. Ord. №04.02/01 from 04.02.2015

Printed in the «Aurora-print» printing house,

5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44

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

Subscription index 22811

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

Advertiser is responsible for the content of advertising materials.

©SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2014

©Publishing house «Expert Ltd», 2014

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

Kiev 2014

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

4 (60) 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Издательство «ЭКСПЕРТ» Группы компаний МедЭксперт вошло в систему библиографических ссылок CrossRef, получив универсальный идентификатор цифрового объекта Digital Object Identifier (DOI)

DOI (digital object identifier) — инновационная система индексирования и поиска научной информации

ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕТСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шевченко М.В.
Реалізація пілотного проекту (об'єднання фінансових ресурсів, розмежування фінансових ресурсів за видами медичної допомоги): переваги та ризики

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕРИНАТОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

Гордієнко І.Ю., Нікітчїна Т.В., Ващенко О.О., Тарапурова О.М., Величко А.В., Болух В.М.
Обмежений плацентарний мозаїцизм: механізми утворення та перспективи прогнозування

CONTENTS

TO AUTHORS ATTENTION

6 The Publishing House «EXPERT» of the Groups of companies «MedExpert» had entered into the bibliographic references system CrossRef, and had received an universal identifier of the digital object — Digital Object Identifier (DOI)

7 DOI (digital object identifier) — the innovative system of indexing and retrieval of scientific information

ORGANIZATION OF CHILDREN'S HEALTH

10 Shevchenko M.V.
Implementation of the pilot project (pooling of financial resources, differentiation of financial resources by types of medical care): preferences and risks

ACTUAL QUESTIONS PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

14 Gordiyenko I.Yu., Nikitchina T.V., Vashchenko O.A., Tarapurova E.N., Velichko A.V., Bolyukh V.M.
Confined placental mosaicism: mechanisms of origin and the prospects for prediction

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Слепов О.К., Грасюкова Н.И., Весельский В.Л.
**Результаты «хірургії перших хвилин»
при лікуванні гастрошизису**

18 Slepov A.K., Grasyukova N.I., Veselskiy V.L.
**The results of the «first minutes surgery»
in the treatment of gastroschisis**

Корнеєва К.Л., Родрігес Р.Р., Ральченко С.В.,
Вакуленко О.В., Манжула Л.В., Мельник В.Т.,
Верещак О.Ю., Оболенська М.Ю.

**Експресія генів, які кодуєть ензими
ключових реакцій фолатзалежного
метаболізму, у плаценті людини
в першому і третьому триместрах
неускладненої вагітності**

24 Korneyeva K.L., Rodrigues R.R., Ralchenko S.V.,
Vakulenko A.V., Manzhula L.V., Melnik V.T.,
Vereshchak O.Yu., Obolenskaya M.Yu.
**The genes expression which is encoding enzyme
key reactions of folate-dependent
metabolism in human placenta
in the first and third trimesters
of uncomplicated pregnancy**

Головачук О.К., Каліновська І.В.

**Клінічна оцінка плацентарної дисфункції
у вагітних із генітальними інфекціями**

31 Golovachuk O.K., Kalinovska I.V.
**Clinical evaluation of placental dysfunction
during the pregnancy complicated
by urogenital infection**

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

**Перегіт вагітності,
пологів та стан новонароджених
у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ**

34 Tumanova L.E., Molchanova O.O.,
Kolomiets O.V.
**Pregnancy period, childbirth
and state of health of newborns
among women after IVF with ICSI method**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

Моїсеєнко Р.О.

**Проблемні питання розвитку
та реабілітації дітей,
що народились передчасно**

40 Moiseyenko R.A.
**Problematic issues
of development and rehabilitation
of premature infants**

Хіменко Т.М., Михайленко В.Є.,
Адаховська А.О.

**Динаміка показників фізичного розвитку
в передчасно народжених дітей
на першому році життя**

45 Khimenko T.M., Mikhalenko V.Ye.,
Adahovska A.O.
**The dynamics of physical development
in of preterm babies
during the first year of life**

Лук'янова І.С., Медведенко Г.Ф.,
Жадан О.Д., Тарасюк Б.А., Дзюба О.М.

**Респіраторні порушення в новонароджених:
особливості ультрасонографічної картини
та стану гемодинаміки**

49 Lukyanova I.S., Medvedenko G.F.,
Zhadan E.D., Tarasyuk B.A., Dziuba E.N.
**Respiratory disorders in newborn:
the features of ultrasonographic picture
and haemodynamic status**

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
И ГЕПАТОЛОГИЯ**

Старец Е.А., Трухальская В.В.

**Использование рефлюкс-анкеты для
скрининговой диагностики патологического
гастроэзофагеального рефлюкса у детей**

54 Starets E.A., Truhalskaya V.V.
**Using reflux-screening questionnaire
for screening diagnosis of pathological
gastroesophageal reflux in children**

Чернега Н.Ф.

**Этиологическая структура
и клинико-параклиническая характеристика
вирусных гепатитов у детей раннего возраста**

57 Chernega N.F.
**Etiological structure, clinical
and paraclinical characteristics
of the children's acute virus hepatitis**

Крючко Т.О., Пода О.А., Шликова О.А., Измайлова О.В.

Генетичні та імунологічні маркери розвитку жирової дегенерації печінки в дітей та підлітків із метаболічним синдромом

61 *Kryuchko T.A., Poda O.A., Shlykova O.A., Izmaylova O.V.*

Genetic and immunological markers of fatty degeneration of the liver in children and adolescents with metabolic syndrome

Березенко В.С., Мостовенко Р.В., Диба М.Б.

Оцінка прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей за окремими показниками оксидативного стресу

67 *Berezenko V.S., Mostovenko R.V., Dyba M.B.*

Evaluation of progressive chronic hepatitis C in children according to certain markers of oxidative stress

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Громнацька Н.М., Склярів О.Я., Фоменко І.С.
Маркери ендотеліальної дисфункції при інсулінорезистентності в дітей і підлітків

72 *Gromnatska N.M., Sklyarov Ye.Ya., Fomenko I.S.*
Endothelial dysfunction markers in insulin resistance in children and adolescents

ENDOCRINOLOGY

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Боярская Л.Н., Дмитрикова Г.Н., Денисенко И.Г.

Орфанные болезни: семейный случай тирозинемии 1-го типа

77 *Boyarskaya L.N., Dmytryakova G.N., Denisenko I.G.*

Orphan diseases: a family case of tyrosinaemia type 1

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Козакевич В.К., Козакевич О.Б.
Інформативні критерії оцінки стану здоров'я дітей та підлітків

82 *Kozakevych V.K., Kozakevych E.B.*
Informative criteria for assessing the health of children and adolescents

Начетова Т.А.
Особенности оценки риска формирования вторичной аменореи у девочек-подростков с использованием морфогенетических показателей

86 *Nachetova T.A.*
The features of assessment of the secondary amenorrhea formation risk in adolescent girls with the use of morphogenetic indicators

Сорокман Т.В., Підвисоцька Н.І., Дмитрук Т.В.
Клінічний випадок сімейної середземноморської лихоманки як прояву первинного імунодефіциту в дитини

90 *Sorokman T.V., Pidvysotskaya N.I., Dmitruk T.V.*
A clinical case of familial Mediterranean fever as a manifestation of the primary immunodeficiency in child

CONFERENCE MATERIALS

Перелік докторських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія» НАМН та МОЗ України до виконання у III–IV кварталі 2014 р.

94 **List of doctoral dissertations, approved PC «Pediatrics» National Academy of Medical Science and the Ministry of Health of Ukraine to perform in III–IV quarter of 2014 year.**

Перелік кандидатських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія» НАМН та МОЗ України до виконання у III–IV кварталі 2014 р.

94 **List of master's dissertations, approved PC «Pediatrics» National Academy of Medical Science and the Ministry of Health of Ukraine to perform in III–IV quarter of 2014 year.**

ГРУППА КОМПАНИЙ «МедЭксперт»



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



ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Издательство «ЭКСПЕРТ» Группы компаний МедЭксперт вошло в систему библиографических ссылок CrossRef и стало членом Международной ассоциации издателей научной литературы Publishers International Linking Association (PILA), получив универсальный идентификатор цифрового объекта Digital Object Identifier (DOI)

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

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

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Теперь каждой статье, публикуемой Издательством «ЭКСПЕРТ» Группы компаний МедЭксперт, может быть присвоен уникальный идентификатор DOI.

Также, напоминаем, что все журналы Издательства «ЭКСПЕРТ» Группы компаний «МедЭксперт»:

- «Современная педиатрия»
- «Перинатология и педиатрия»
- «Здоровье женщины»
- «Современная стоматология»
- «Социальная педиатрия и реабилитология»
- «Украина. Здоровье нации»

входят в международные наукометрические базы РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU), Google Scholar и реферативную базу данных «Україніка наукова» (РЖ «Джерело»). В настоящее время Издательство работает над вхождением в наукометрические базы DOJD, Index Copernicus, Scopus, Pub med и др.

По вопросу присвоения вашей статье индекса DOI, обращайтесь в редакцию журнала.

Адрес для переписки: ООО «Эксперт ЛТД», а/я 32, г. Киев-210, 04210, Украина;

контактный телефон редакции +38 044 230-27-19; +38 044 463-70-19

сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

DOI (digital object identifier) — инновационная система индексирования и поиска научной информации

Широкое распространение современных информационных технологий привели к необходимости создания единой международной системы учета информационных ресурсов, связанной не только с издательским процессом, но и методологией поиска научной информации. Первым этапом в этом направлении было создание системы ISBN в конце 1960-х. Однако в конце прошлого века возникла необходимость расширения информационного учета, который бы охватывал и электронные ресурсы, а также внедрения унифицированного инструментария для учета разнородных, с информационной точки зрения, объектов: статей, книг, нормативных документов, статистических отчетов и т.д. С этой целью в конце 1990-х годов была разработана и внедрена для использования система универсального идентификатора цифрового объекта Digital Object Identifier (DOI).

В настоящее время более 90 миллионов цифровых объектов индексируются в системе DOI, из которых значительный процент относится к научным публикациям. Из зарегистрированных участников насчитывается около 9500 организаций (ассоциации, крупные издательства, научные центры и институты). Объекты регистрируются с помощью уникальных идентификаторов и связаны ссылками с адресами интернета, где эти объекты (или информация о них) могут быть найдены. Идентификация может присваиваться книгам или отдельным ее главам, диссертациям, материалам конференций, монографиям, статьям, вплоть до отдельных схем, рисунков, таблиц, любым объектам, с которыми может быть ассоциирован URL адрес.

Функциональность системы DOI довольно глубоко интегрирована в информационные системы, которые являются носителями научно-информационных ресурсов. За последние 10 лет система получила довольно широкое распространение во многих сферах информационной деятельности, но более всего укрепилась в практике научно-издательской деятельности США, Европы, Кореи и Китая. Известные издательства по всему миру активно используют в работе своих электронных библиотек систему DOI, которая выполняет важную роль в реализации существующего наукометрического обеспечения. Среди известных медицинских издательств следует назвать такие, как Elsevier, Karger, Blackwell и др.

Структурно, идентификатор DOI представляет собой алфавитно-цифровую строку, присвоенную цифровому объекту (книга, статья), и состоящую из трех компонентов: директория, префикс, суффикс, которые разделяются символом пунктуации «косая черта». DOI директория <http://dx.doi.org> может не указываться в печатной версии статьи. Префикс присваивается регистрационным агентством издателю, является уникальным и соответствует названию издателя. Так, суффикс издательства Elsevier — 10.1016/. При смене владельца издания индекс DOI не меняется. Суффикс присваивается издателем каждой конкретной публикации или ее части. Формат суффикса определяет издатель, при этом можно использовать буквы латинского алфавита, цифры и определенные символы. Полный индекс DOI статьи издательства Elsevier выглядит DOI: 10.1016/j.acar.2009.04.005.

Связь с исходным документом при наличии идентификатора DOI осуществляется через службу распределения (HTTP-прокси-сервер DOI — [http://dx.doi.org/.](http://dx.doi.org/)), которая направляет запросы в зависимости от тех данных, которые содержатся в ее базе данных, т.е. к реальному адресу URL, по которому доступен цитируемый документ. Таким образом, для выполнения запроса оформляются гиперссылки в виде <http://dx.doi.org/10.1016/j.acar.2009.04.005>, где 10.1016/j.acar.2009.04.005 является идентификатором документа или объекта поиска.

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

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

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

Р.В. Марушко

Заведующий научным отделением
медико-информационных технологий
в педиатрии, акушерстве и гинекологии
ДУ «ИПАГ АМН Украины

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

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

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

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

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

Следите за нашими новостями, каждый этап уникальный

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

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

Значение ценности переживается, СМЫСЛ – ОСОЗНАЕТСЯ.



М.В. Шевченко

Реалізація пілотного проекту (об'єднання фінансових ресурсів, розмежування фінансових ресурсів за видами медичної допомоги): переваги та ризики

ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):10–13;doi10.15574/PP.2014.60.10

Мета — оцінити запровадження нових фінансово-економічних механізмів у пілотних регіонах, зокрема, створення більш потужних фінансових «пулів», розмежування видатків за видами медичної допомоги та можливість поширення набутого досвіду на систему охорони здоров'я в Україні.

Матеріали та методи. У процесі проведення дослідження проаналізовано положення відповідних нормативно-правових актів, дані моніторингу комплексу показників для проведення оцінки реформування системи охорони здоров'я в пілотних регіонах. Використано аналітичний та порівняльний методи.

Результати. Встановлено, що об'єднання фінансових ресурсів на рівні обласного бюджету дало змогу забезпечити принцип екстериторіальності, рівного доступу спеціалізованої медичної допомоги, сформувати більш потужні фінансові пули для забезпечення рівня гарантій для населення. Зокрема, у Дніпропетровській області забезпечено 100-відсоткове фінансування невідкладної допомоги, збільшено на 46,3% фінансування забезпечення пільгових категорій населення безоплатними лікарськими засобами за рецептами лікарів, приведено видатки на медикаменти та харчування до єдиних нормативів і зростання їх більше ніж у 2 рази.

Фінансування за скороченою економічною класифікацією видатків на рівні розпорядників нижчого рівня дало змогу фінансувати заклади охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу в пілотних регіонах за двома кодами економічної класифікації видатків. Це дозволило спростити та зменшити документообіг в закладах охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу; прискорити оплату платіжних доручень в органах Державної казначейської служби України, підвищити оперативність внесення змін до розпису асигнувань за розпорядниками нижчого рівня, спростити порядок перерозподілу бюджетних коштів у частині внесення змін до планів використання бюджетних коштів; самостійно визначати першочерговість платежів.

Висновки. Концентрація на рівні обласного бюджету фінансових, кадрових і матеріальних ресурсів юридично дає змогу забезпечити маршрутизацію пацієнта відповідно до потреби за напрямом надання медичної допомоги, реалізацію єдиних підходів у фінансуванні закладів, виділення першочергових заходів, зменшення фінансових ризиків для пацієнтів. Використання порядку фінансування за двома кодами економічної класифікації видатків у закладах охорони здоров'я незалежно від виду медичної допомоги є позитивною новацією і може бути поширено на заклади охорони здоров'я незалежно від виду медичної допомоги на всій території України.

Ключові слова: об'єднання фінансових ресурсів, фінансові пули, скорочена класифікація видатків, розмежування.

Вступ

Законом України «Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві» від 07.07.2011 р. № 3612-VI визначено такі фінансово-економічні механізми для забезпечення реформування системи охорони здоров'я пілотних регіонів:

- перерозподіл ресурсів між закладами охорони здоров'я пілотних регіонів, що надають первинну медико-санітарну (ПМСД), вторинну (спеціалізовану) (ВМД), третинну (високоспеціалізовану) (ТМД) та екстрену медичну допомогу (ЕМД) на території зазначених регіонів;
- розмежування видатків між місцевими бюджетами на охорону здоров'я за видами медичної допомоги [9].

Створення більш потужних фінансових «пулів» для систем охорони здоров'я забезпечує об'єднання зусиль у покритті фінансових ризиків, пов'язаних із діяльністю служб охорони здоров'я. Створення пулів зменшує відчуття невизначеності як у громадян, так і надавачів медичних послуг (закладів охорони здоров'я). Збільшуючи і стабілізуючи потребу в руху ресурсів, пули можуть збільшувати вірогідність того, що пацієнти зможуть користуватися послугами, а надавачі — підтверджувати нові інвестиції для забезпечення надання більшого обсягу послуг [2, с. 108–109]. Також ця теза підтверджується і даними результатів досліджень, опублікованих у доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2010 рік «Фінансування систем охорони здоров'я. Шлях до загального охоплення населення медико-санітарною допомогою», де вказано, що «... консолідація пулів з самого початку реформування повинна

бути частиною стратегії. Існування чисельних пулів не є ефективним, оскільки вони дублюють один одного, це збільшує вартість адміністративних та інформаційних систем. Вони ускладнюють захист від фінансового ризику та досягнення соціальної справедливості. Для того щоб система охорони здоров'я працювала, необхідно об'єднати пули, створити єдиний пул, у рамках якого можливо було б вирівнювати ризики» [11, с. 88, 89].

Мета роботи — оцінити запровадження нових фінансово-економічних механізмів у пілотних регіонах, зокрема, створення більш потужних фінансових «пулів», розмежування видатків за видами медичної допомоги та можливість поширення набутого досвіду на систему охорони здоров'я в Україні.

Матеріали та методи дослідження

У процесі проведення дослідження використано аналітичний та порівняльний методи. При проведенні дослідження використано положення відповідних нормативно-правових актів, якими врегульовувалися питання запровадження відповідних новацій, дані моніторингу комплексу показників для проведення оцінки реформування системи охорони здоров'я в пілотних регіонах [7, 10].

Результати дослідження та їх обговорення

Концентрація бюджетних коштів для надання ПМСД на рівні районних бюджетів і бюджетів міст обласного значення, коштів на надання ВМД, ТМД та ЕМД — на рівні обласних бюджетів пілотних регіонів (крім м. Києва) законодавчо врегульована ст. 89–90 Бюджетного Кодексу об'єднання бюджетних коштів для надання

ПМСД на рівні районних бюджетів і бюджетів міст обласного значення, коштів на надання ВМД, ТМД та ЕМД — на рівні обласних бюджетів, однак термін дії цієї норми закінчується 31.12.2014 р., що, своєю чергою, потребує термінового прийняття рішення щодо фінансування вже реорганізованих закладів охорони здоров'я, які надають ПМСД і ВМД.

У Дніпропетровській області в рамках реформи системи охорони здоров'я здійснено структурно-функціональне розмежування між ПМСД та ВМД: створено і функціонує 53 центри ПМСД — юридичні особи з мережею підпорядкованих структурних підрозділів, наближених до місць проживання населення, майнові комплекси закладів, які надають ВМД, передано у власність громад області і відповідно фінансування на обласний бюджет.

У Вінницькій області створено і функціонує 33 центри ПМСД — юридичні особи, райони передали свої заклади ВМД на обласний рівень (за винятком м. Вінниця, м. Ладижин, Немирівський район області — заклади, які розташовані на цих територіях фінансуються шляхом передачі субвенцій з обласного бюджету за механізмом, передбаченим ст. 101 Бюджетного Кодексу України). У Донецькій області створено і функціонує 72 центри ПМСД — юридичні особи, в цілому в області не відбулось передачі закладів ВМД на обласний рівень, у результаті ці заклади фінансуються шляхом передачі субвенцій з обласного бюджету за механізмом, передбаченим ст. 101 Бюджетного Кодексу України. Для м. Києва — питання об'єднання фінансових ресурсів не було актуальним, оскільки вся система надання як ПМСД, так і ВМД та ЕМД фінансується з міського бюджету. Відбулося розмежування ПМСД і ВМД шляхом створення 28 центрів ПМСД (9 у пілотних районах (Дніпровський та Дарницький райони столиці) та 19 в інших 8 районах), 13 консультативно-діагностичних центрів (КДЦ) — 2 КДЦ для обслуговування виключно дитячого населення, 2 — виключно дорослого населення, 9 — для обслуговування як дорослого, так і дитячого населення.

Здійснити оцінку об'єднання фінансових ресурсів на надання ВМД, ТМД і ЕМД можна лише на прикладі Дніпропетровської області, оскільки лише в ній здійснено «чистий експеримент», коли відбулося не тільки організаційне, але й фінансове розмежування. У Вінницькій області ці положення, як зазначалося вище, не були 100-відсотково здійснені у зв'язку з низкою причин, не пов'язаних лише з питаннями охорони здоров'я, але і з передачею майнових комплексів на рівень громад області, в окремих моментах це стосувалося і окремого бачення керівників, які представляли інтереси громад щодо питання розмежування та об'єднання ресурсів. Також певний вплив мали недостатність комунікаційної політики щодо запровадження більш потужних джерел фінансування, переваг і можливих ризиків для окремої території чи громади.

Якщо відзначити позитивні аспекти, то, враховуючи «чистоту» відпрацювання цих новацій, це можна зробити, проаналізувавши досвід Дніпропетровської області. Об'єднання фінансових ресурсів на рівні обласного бюджету дало змогу забезпечити принцип екстериторіальності, рівного доступу спеціалізованої медичної допомоги, сформувавши більш потужні фінансові пули для забезпечення рівня гарантій для населення, у т.ч. для поліпшення забезпечення лікарськими засобами та харчуванням хворих, які знаходилися на лікуванні. Зокрема, забезпечено 100-відсоткове фінансування невідкладної допомоги, збільшено на 46,3% фінансування забезпечення пільгових категорій населення безоплатними лікарськими засобами за рецептами лікарів — з 19,2 млн грн у 2011 р. до 33,9 млн грн у

2013 р., приведено видатки на медикаменти та харчування до єдиних нормативів і збільшення їх більше ніж у 2 рази (видатки на медикаменти зросли з 43,4 млн грн у 2011 р. до 78,2 млн грн; на харчування — відповідно з 24,1 млн грн до 43,2 млн грн).

Об'єднання фінансових ресурсів на обласному бюджеті для фінансування надання ВМД незалежно від адміністративної території дало змогу забезпечити видатки на лікарські засоби для лікування одного хворого в день у реанімаційних відділеннях на рівні 60 грн, хірургічних — 10–25 грн, пологових — 18 грн, терапевтичних — 5–7 грн, патології новонароджених — 50 грн (для порівняння до об'єднання ці витрати в середньому становили 1,5–3 грн). Видатки на харчування також приведено до єдиних нормативів незалежно від адміністративно-територіальної одиниці.

Розпочався процес виваженої концентрації матеріально-технічних і кадрових ресурсів на рівні більш потужних лікарень, що сприяє запровадженню сучасних медичних технологій, збільшилася чисельність пролікованих хворих із території обслуговування, зросла кількість малоінвазивних методів оперативного втручання, що, своєю чергою, вплинуло на зменшення середнього терміну перебування хворого на лікуванні.

Незважаючи на позитивні аспекти щодо створення більш потужних фінансових пулів, на сьогодні існує беззаперечний ризик втрати відпрацьованих позицій щодо забезпечення розмежування фінансування за видами надання медичної допомоги після 31.12.2014 р. Якщо питання не будуть вирішені в частині або продовження експерименту, або прийняття іншого рішення на законодавчому рівні необхідно буде повернути заклади охорони здоров'я, що надають ВМД (лікарні широкого профілю, пологові будинки, поліклініки, загальні стоматологічні поліклініки), у власність міст і районів Дніпропетровської та Вінницької областей. Це стосується і проведення сесій обласної, міських та районних рад для прийняття зворотного рішення щодо майнових комплексів, проведення перереєстрації в державного реєстратора, фондах соціального страхування, податкових органах, органах статистики та державної казначейської служби, внесення зміни в статутні документи, отримання нових ліцензій на медичну практику, забезпечення перереєстрації транспортних засобів, здійснення виплати коштів медичним працівникам і керівникам за невикористані відпустки.

Усі ці заходи потребують відповідних коштів, що не передбачено в бюджеті на поточний рік, і, враховуючи складну фінансово-економічну ситуацію в країні та запровадження режиму економічного і раціонального використання державних коштів [1], такі витрати можуть бути віддані на «відкуп» керівників і колективів закладів. Крім того, підготовка і проведення сесій потребує певного часу, що може творити правовий вакуум у функціонуванні цих закладів і, як результат, матиме негативний вплив на доступність і якість медичної допомоги населенню.

Визначення в пілотних регіонах обсягу видатків за рівнями місцевих бюджетів на охорону здоров'я: на ПМСД, ВМД, ТМД та ЕМД для формування показників проектів бюджетів врегульовано положеннями постанови Кабінету Міністрів України від 08.12.2010 р. № 1149 «Деякі питання розподілу обсягу міжбюджетних трансфертів» [5]. Для дотримання єдиних підходів при проведенні розподілу обсягу видатків між закладами охорони здоров'я в пілотних регіонах за видами медичної допомоги, яка ними надається, розроблено відповідну Методику, затверджену наказом МОЗ України від 15.05.2013 р. № 373 (зареєстровано в Міністерстві юстиції України 20.06.2013 р. за № 1044/23576) [8]. Положеннями цієї Методики визначено Порядок прове-

дення розрахунку обсягу видатків між видами медичної допомоги як у пілотних, так і непілотних регіонах.

Також врегульовано питання чіткого розмежування видатків бюджетних установ та одержувачів бюджетних коштів за економічними характеристиками операцій, які здійснюються відповідно до функцій держави та місцевого самоврядування і забезпечення єдиного підходу до всіх учасників бюджетного процесу з точки зору виконання бюджету [6].

Однак при запровадженні цієї новації виник ризик незабезпеченості видатків на заробітну плату працівників закладів охорони здоров'я, що надають ВМД та ЕМД (особливо це важливо для міст Дніпропетровської та Донецької областей). Це пов'язано як з формуванням оптимальної штатної чисельності в центрах ПМСД, так і з наявністю існуючої мережі закладів охорони здоров'я, які надають ВМД. Значна частина вузьких спеціалістів залишилася у центрах ПМСД і формує їх штатний розпис і відповідно видатки на виплату заробітної плати з нарахуванням, які мають найбільшу питому вагу в загальній сумі видатків на охорону здоров'я, що, своєю чергою, спричиняє «відтік» частини видатків на надання ВМД.

На рівні пілотних регіонів відпрацьовано фінансування за скороченою економічною класифікацією видатків бюджету для надання гнучкості у використанні фінансових ресурсів внесено зміни до нормативних актів [3, 6]. Це дозволило фінансувати заклади охорони здоров'я, які надають ПМСД у пілотних регіонах за двома кодами економічної класифікації видатків: КЕКВ 2282 (до 01.01.2013 р. — 1172) «Окремі заходи по реалізації державних (регіональних) програм, не віднесені до заходів розвитку» та КЕКВ 3210 (до 01.01.2013 р. — 2410) «Капітальні трансферти підприємствам (установам, організаціям)». Перевагами такого фінансування стало: спрощення та зменшення документообігу в центрах ПМСД; прискорення оплати платіжних доручень в органах Державної казначейської служби України; підвищення оперативності внесення змін до розпису асигнувань за розпорядниками нижчого рівня; спрощення порядку перерозподілу бюджетних коштів у частині внесення змін до планів використання бюджетних коштів; можливість самостійно визначати першочерговість платежів. Недоліками — необхідність ведення подвійного обліку на рівні фінансово-економічних служб Департаментів охорони здоров'я облдержадміністрацій, оскільки облік видатків і звітність продовжує здійснюватися за повним переліком кодів економічної класифікації видатків, і лише помісячний розпис здійснюється на основі скороченої економічної класифікації видатків бюджету в закладах охорони здоров'я. На сьогодні ця норма з 01.01.2014 р. [3] була поширена на порядок фінансування за двома кодами економічної класифікації видатків у закладах охорони здоров'я пілотних регіонів, які надають ВМД та ЕМД; закладах охорони здоров'я, що надають ПМСД на всій території України. Однак на сьогодні існує ризик відміни цього положення за ініціативою Міністерства фінансів України.

ЛІТЕРАТУРА

- Деякі питання розподілу обсягу міжбюджетних трансфертів (у редакції від 12.04.2014): постанова Кабінету Міністрів України від 08.12.2010 р. № 1149 [Електронний документ]. — Режим доступу: [%D0%BF/card6#Public](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1149—2010). — Назва з екрана.
- Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2000 г.: системы здравоохранения: улучшение деятельности / Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 2000. — С. 108—109.

Це може привести до повернення до фінансування за кошторисами, які включають всі коди економічної класифікації видатків і знищення тих переваг, які вже реально були відчутними для керівників і працівників фінансово-економічних служб на рівні розпорядників бюджетних коштів нижчого рівня.

Висновки

1. Досвід Дніпропетровської області свідчить, що концентрація на рівні обласного бюджету фінансових, кадрових та матеріальних ресурсів дала змогу юридично забезпечити маршрутизацію пацієнта відповідно до потреби за напрямом надання медичної допомоги, реалізацію єдиних підходів у фінансуванні закладів, виділення першочергових заходів (реанімаційна допомога, спеціалізована хірургічна допомога, перинатальна допомога тощо).

2. У разі скасування положень ст. 90 Бюджетного Кодексу щодо об'єднання фінансових ресурсів на обласному бюджеті для фінансування надання ВМД буде порушено принцип екстериторіальності, оскільки лікування пацієнта, в закладі охорони здоров'я, який розміщено на іншій адміністративно-територіальній одиниці, потребуватиме передачі відповідних коштів у вигляді міжбюджетних трансфертів, тобто практично буде повернуто практику отримання спеціалізованої допомоги тільки за місцем проживання та поновлення принципу госпіталізації/консультування «за домовленістю» коштом пацієнта. Ще одним із ризиків може стати нерівномірність фінансування закладів охорони здоров'я, оскільки спроможність бюджетів різна.

3. У результаті аналізу встановлено наявність недосконалого механізму розподілу бюджету між ПМСД і ВМД, необхідно відкоригувати величину коефіцієнта при визначенні обсягу видатків для бюджетів міст обласного значення на надання ПМСД (на сьогодні $K=0,28$). Можливим варіантом вирішення може стати перегляд коефіцієнтів коригування для ПМСД, які включено до Формули розподілу обсягу міжбюджетних трансфертів (дотацій вирівнювання та коштів, що передаються до державного бюджету) між державним і місцевими бюджетами, особливо для міст обласного значення, та вирішення питання щодо залишення певної частини коштів в обласному бюджеті в якості резерву для вирівнювання потреб у фінансових з урахуванням особливостей існуючої мережі закладів охорони здоров'я.

4. Використання порядку фінансування за двома кодами економічної класифікації видатків у закладах охорони здоров'я незалежно від виду медичної допомоги є позитивною новацією і може поширюватися на заклади охорони здоров'я незалежно від виду медичної допомоги на всій території України.

Перспективи подальшого розвитку в даному напрямку полягають у супроводі поширення позитивного досвіду системи фінансування охорони здоров'я в Україні та розробці пропозицій щодо їх нівелювання.

- Про внесення змін до Порядку складання, розгляду, затвердження та основних вимог до виконання кошторисів бюджетних установ: постанова Кабінету Міністрів України від 08.02.2012 № 86 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/228—2002—%D0%BF>. — Назва з екрана.
- Про внесення змін до Порядку складання, розгляду, затвердження та основних вимог до виконання кошторисів бюджетних установ: постанова Кабінету Міністрів України від 19.06.2013 р. № 465

- [Электронный документ]. — Режим доступа: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/465—2013-%D0%BF>. — Назва з екрана.
5. Про економію державних коштів та недопущення втрат бюджету: постанова Кабінету Міністрів України від 01.03.2014 р. № 65 [Электронный документ]. — Режим доступа: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/65-2014-%D0%BF>. — Назва з екрана.
 6. Про затвердження Інструкції щодо застосування економічної класифікації видатків бюджету та Інструкції щодо застосування класифікації кредитування бюджету : наказ Міністерства фінансів від 12.03.2012 р. № 333 (зарєєстрований у Міністерстві юстиції України 27.03.2012 р. за № 456/20769) [Электронный документ]. — Режим доступа: http://www.minfin.gov.ua/control/uk/publish/article%3Fart_id=334248&cat_id=285157 — Назва з екрана.
 7. Про затвердження комплексу показників для проведення оцінки реформування системи охорони здоров'я у пілотних регіонах: наказ МОЗ України від 15.08.2011 р. № 507 [Электронный документ]. — Режим доступа: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110815_507.html — Назва з екрана.
 8. Про затвердження Методики розподілу обсягу видатків між видами медичної допомоги : наказ МОЗ України від 15.05.2013 р. № 373 (зарєєстрований у Міністерстві юстиції України 20.06.2013 р. за №1044/23576) [Электронный документ]. — Режим доступа: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1044-13>. — Назва з екрана.
 9. Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві: Закон України від 07.07.2011 р. № 3612-VI // Відомості Верховної Ради України. — 2012. — № 12/ № 12—13. — С. 552.
 10. Про удосконалення моніторингу реформи системи охорони здоров'я: наказ МОЗ України від 11.06.2013 р. № 494 [Электронный документ]. — Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130611_0494.html. — Назва з екрана.
 11. The world health report: health systems financing: the path to universal coverage / Всемирная организация здравоохранения. — Geneva, 2010. — С. 88—89.

Реализация пилотного проекта (объединение финансовых ресурсов, размежевание финансовых ресурсов за видами медицинской помощи): преимущества и риски

М.В. Шевченко

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

Цель — осуществление оценки внедрения новых финансово-экономических механизмов в пилотных регионах, в частности, создание более мощных финансовых «пулов», размежевание расходов по видам медпомощи и возможность распространения приобретенного опыта на систему здравоохранения в Украине.

Материалы и методы. В процессе проведения исследования проанализированы положения соответствующих нормативно-правовых актов, данные мониторинга комплекса показателей для проведения оценки реформирования системы здравоохранения в пилотных регионах. Использованы аналитический, сравнительный методы.

Результаты. Установлено, что объединение финансовых ресурсов на уровне областного бюджета позволило обеспечить принцип экстерриториальности, равного доступа специализированной медпомощи, сформировать более мощные финансовые пулы для обеспечения уровня гарантий для населения. В частности, в Днепропетровской области обеспечено 100-процентное финансирование неотложной помощи, увеличено на 46,3% финансирование обеспечения льготных категорий населения безвозмездными лечебными средствами за рецептами врачей, приведены расходы на медикаменты и питание к единым нормативам и увеличение их более чем в 2 раза.

Финансирование по сокращенной экономической классификацией расходов на уровне распорядителей низшего уровня позволило финансировать учреждения здравоохранения, которые предоставляют первичную медицинскую помощь в пилотных регионах за двумя кодами экономической классификации расходов. Это позволило упростить и уменьшить документооборот в учреждениях здравоохранения, которые предоставляют первичную медицинскую помощь; ускорить оплату платежных доверенностей в органах Государственной казначейской службы Украины, повысить оперативность внесения изменений в росписи ассигнований по распорядителям низшего уровня, упростить порядок перераспределения бюджетных средств в части внесения изменений в планы использования бюджетных средств; самостоятельно определять первоочередность платежей.

Выводы. Концентрация на уровне областного бюджета финансовых, кадровых и материальных ресурсов юридически позволяет обеспечить маршрутизацию пациента по направлениям оказания медицинской помощи, реализацию единых подходов в финансировании учреждений здравоохранения, выделение первоочередных мер, уменьшение финансовых рисков для пациентов. Использование порядка финансирования по двум кодам экономической классификации расходов в учреждениях здравоохранения независимо от вида медпомощи является положительной новацией и может распространяться при дальнейшем реформировании системы здравоохранения Украины.

Ключевые слова: объединение финансовых ресурсов, финансовые пулы, сокращенная классификация расходов, размежевание.

PERINATOLOGIYA | PEDIATRIYA.2014.4(60):10–13;doi10.15574/PP.2014.60.10

Implementation of the pilot project (pooling of financial resources, differentiation of financial resources by types of medical care): preferences and risks

M.V. Shevchenko

Ukrainian Institute of strategic researches of the MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Purpose. Implementation evaluation the introduction of new financial and economic mechanisms in the pilot regions, in particular the creation of a more powerful financial «pools», the differentiation of expenses of medical care and the possibility of dissemination of experience on the healthcare system in Ukraine.

Materials and methods. Analyzed the provisions of relevant laws and regulations, monitoring data of indicators for the assessment of the health care reform in pilot regions . Used analytical, comparative methods.

Results. The research found that the combination of financial resources at the level of the oblast budget has allowed to provide the principle exterritoriality, fairness specialized medical care, to form a more powerful financial pools to provide guarantees for the population. In particular, in Dnipropetrovsk oblast are provided 100% funding for emergency care, increased by 46.3% financing provision of preferential categories of the population free of drugs on prescription, shows expenditure of drugs and nutrition in the unified standards and increase their more than 2 times. Funding reduced economic classification of expenditures at the level of managers of the lowest level allowed to Finance health facilities that provide mine action activities in the pilot regions for two codes of economic classification of expenditures. It has allowed to simplify and reduce the workflow in health care facilities; to accelerate the payment of payment orders to the agencies of the State Treasury service of Ukraine, to increase the efficiency of introducing changes in the painting of the appropriations for the stewards of the lowest level, to simplify the procedure of budget transfers in part changes plans for the use of budget funds; to determine the priority of payments.

Conclusions. Concentration at the level of oblast budget financial, human and material resources allows you to legally provide the routing of the patient according to the need in the direction of medical care, the implementation of common approaches to financing institutions, the selection of priority measures, reduction of financial risks for patients. Using funding for two codes of economic classification of expenditures in health care settings regardless of the type of medical care is a positive innovation and can be distributed to health facilities irrespective of a kind of medical care on the territory of Ukraine.

Key words: integration of financial resources, financial pooling, reduced cost classification, differentiation.

Сведения об авторе:

Шевченко М.В. — зав. отделом экономических исследований охраны здоровья и медицинского страхования ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины». Адрес: г. Киев, пер. Волго-Донской, 3.

Статья поступила в редакцию 24.11.2014 г.

УДК 618.36:575.191-036

**І.Ю. Гордієнко, Т.В. Нікітчина, О.О. Ващенко,
О.М. Тарапурова, А.В. Величко, В.М. Болюх**

Обмежений плацентарний мозаїцизм: механізми утворення та перспективи прогнозування

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):14–17;doi10.15574/PP.2014.60.14

Мета — провести аналіз результатів цитогенетичного дослідження хоріону та плаценти у вагітних жінок групи високого ризику.

Пацієнти та методи. Обстежено 3724 вагітні жінки групи високого ризику. Проведено пренатальні ультразвукові дослідження у реальному масштабі часу на апаратах ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX, Aloka SSD — 630, HDI 4000. Виконано інвазивні процедури за стандартом, відповідно до показань. Для цитогенетичного дослідження біоптата хоріона та плаценти використано прямий метод фіксації [Flori E. et al., 1985; Баранов В.С. и др., 1990] з власною модифікацією. Проведено культивування та фіксацію лімфоцитів пуповинної крові з використанням напівмікрометоду [Hungerford D. et al., 1965]. Проаналізовано препарати хромосом за допомогою світлових мікроскопів BX51 (Olympus) та BX53 (Olympus) на збільшенні $\times 10000$. Результати аналізу записано за міжнародною номенклатурою (ISCN, 2013).

Результати. Обмежений плацентарний мозаїцизм виявлено у 23 (0,62%) випадках. Завдяки додатковим обстеженням нормальний каріотип плода діагностовано в 19 (0,5%) випадках, а хромосомну патологію — лише в 4 (0,1%). Хибно негативний результат отримано у 2 випадках (у плодів різної статі).

Висновки. Кожний випадок обмеженого плацентарного мозаїцизму потребує детального дообстеження.

Ключові слова: обмежений плацентарний мозаїцизм, хромосомна аномалія, інвазивна пренатальна діагностика.

Вступ

Хромосомний мозаїцизм — це наявність в організмі, який розвинувся з однієї зиготи, двох або більше клітинних ліній з різним каріотипом, що може виникати на всіх етапах онтогенезу. Найбільша кількість помилок сегрегації хромосом відбувається в ранньому ембріональному періоді розвитку плода, який супроводжується інтенсивним поділом і диференціацією клітин [1, 9, 16].

Сучасні методи інтерфазного FISH-аналізу та порівняльної геномної гібридизації довели, що в середньому близько 60% бластоцист людини мають мозаїчний каріотип [8, 18]. Розрізняють два основні типи мозаїцизму — істинний, що виявляється у всіх тканинах організму, та обмежений, який визначається лише в деяких із них.

Одним із типів обмеженого мозаїцизму є обмежений плацентарний мозаїцизм (ОПМ), коли хромосомні аномалії виявляються лише в провізорних тканинах зародка (хоріоні або плаценті), тоді як каріотип клітин самого ембріона є нормальним. Саме ОПМ може призводити до отримання як хибно позитивних, так і хибно негативних результатів приблизно у 2% досліджень [10, 13, 24, 25].

Хромосомні аномалії в плаценті по-різному впливають на ембріогенез — від повної відсутності помітного впливу до затримки внутрішньоутробного розвитку і навіть загибелі плода. Відмінності в фенотипових ефектах ОПМ залежать від типу хромосомної аномалії, її поширення в різних екстраембріональних тканинах, від кількісного співвідношення нормальних та аномальних клітинних клонів, а також від наявності / відсутності одnobатьківської дисомії та ефектів геномного імпринту [10, 15].

Вперше ОПМ діагностовано науковцями Kalousek D.K., Dill F.J. у 1983 р. у плодів із внутрішньоутробною затримкою розвитку [14], що привернуло увагу до особливостей розвитку ембріонів з ОПМ. У США, Великій Британії та Європі проведено колаборативні дослідження для визначення впливу ОПМ на розвиток плода, а також встановлення причин його виникнення [10, 13, 24, 25].

Залежно від механізму походження трисомії, мозаїцизм підрозділяють на мітотичний та мейотичний. Мітотичний мозаїцизм виникає внаслідок нерозходження хромосом

при дробленні нормальної диплоїдної зиготи. Він супроводжується утворенням клона трисомних клітин із подвоюною материнською або батьківською хромосомою. Своєю чергою, мейотичний мозаїцизм виникає при дробленні трисомної зиготи внаслідок втрати додаткової хромосоми з тріади і супроводжується формуванням клона диплоїдних клітин. У 88% ембріонів хромосомний мозаїцизм виникає внаслідок корекції трисомії мейотичного походження.

Виникнення геномної мутації при мейотичному або мітотичному поділі клітин певним чином детермінує розподіл аномальних клітинних ліній між екстраембріональними та ембріональними тканинами, котрий впливає на ембріональний розвиток. Залежно від локалізації аномальних клітин у тканинах хоріона/плаценти, розрізняють три типи ОПМ. При першому типі анеуплоїдні клітини визначаються в трофобласті, при другому — у мезенхімі, при третьому — в обох тканинах [1, 3, 15, 22].

Мета роботи — проаналізувати результати пренатальної цитогенетичної діагностики ОПМ у плодів вагітних жінок групи високого ризику.

Матеріали та методи дослідження

Пренатальні ультразвукові дослідження (УЗД) у реальному масштабі часу проведено на апаратах ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX, Aloka SSD — 630, HDI 4000. Інвазивні процедури виконано за стандартом, відповідно показанням [2].

Для цитогенетичного дослідження біоптата хоріона та плаценти використано прямий метод фіксації [E. Flori et al., 1985; В.С. Баранов и др., 1990] із власною модифікацією. Культивування та фіксацію лімфоцитів пуповинної крові проведено з використанням напівмікрометоду [D. Hungerford et al., 1965]. Препарати хромосом проаналізовано за допомогою світлових мікроскопів BX51 (Olympus) та BX53 (Olympus) на збільшенні $\times 10000$. Запис результату аналізу проведено за міжнародною номенклатурою (ISCN, 2013).

ОПМ визначено нами у 23 (0,62%) з 3724 обстежених жінок групи високого ризику.

Матеріалом при первинному дослідженні хромосомного набору плода в 1 (4,3%) випадку був біоптат хоріона.

Показанням для проведення пренатальної цитогенетичної діагностики в даному випадку слугували: віковий критерій вагітної, наявність біохімічних та ультразвукових (УЗ) маркерів хромосомної патології плода.

У більшості (20 (86,9%)) випадків досліджувався біоптат плаценти. Показання для проведення пренатальної цитогенетичної діагностики в цих випадках:

- віковий критерій матері – 2 (10,0%) випадки;
- наявність біохімічних маркерів хромосомної патології плода – 14 (70,0%) випадків;
- УЗ-маркери – 1 (5,0%) випадок;
- віковий критерій матері в поєднанні з УЗ та біохімічними маркерами – 1 (5,0%) випадок;
- наявність біохімічних маркерів хромосомної патології плода в поєднанні із синдромом затримки розвитку плода (СЗРП) – 1 (5,0%) випадок;
- СЗРП 2-го ступеня – 1 (5,0%) випадок.

Паралельно біоптат плаценти і пуповинна кров досліджувались у 2 (8,7%) випадках: плід з УЗ-маркерами хромосомної патології, гіпоплазією грудної клітки, вродженою вадою серця (ВВС): дефект міжшлуночкової перетинки, СЗРП, а також плід зі складною комбінованою ВВС (тріада Фалло) та пієлоектазією обох нирок.

Пуповинна кров досліджувалася в 20 (86,9%) із 23 виявлених випадків для уточнення каріотипу плода. В 1 випадку (тетраплоїдія) повторне дослідження не проводилось. Тетраплоїдія обумовлювалася порушенням каріотомії та цитотомії при мітотичному поділі клітин трофобласта [5] і вважалася такою, що обмежена плацентою, при відсутності УЗ-ознак аномального розвитку плода.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведення додаткових обстежень дало змогу діагностувати нормальний каріотип плода в 19 (0,5%), а хромосомну патологію – лише в 4 (0,1%) випадках.

При детальному аналізі первинних результатів досліджень біоптатів хоріона/плаценти в 19 (82,6%) випадках ОПМ були спершу діагностовані такі хромосомні аномалії: тетраплоїдія – 1 (5,3%) випадок, похідна хромосома з підозрою на транслокантну форму трисомії 21 – 2 (10,6%) випадки, додаткова хромосома 18 в 1 клітині – 1 (5,3%)

випадок, додаткова хромосома 21 в 5 клітинах – 1 (5,3%) випадок, додаткова X у декількох клітинах – 4 (21,1%) випадки, маркерні хромосоми – 2 (10,6%) випадки, моносомія X – 2 (10,6%) випадки, трисомія 13 – 2 (10,6%) випадки, додаткові хромосоми груп C та D у 5 клітинах – 1 (5,3%) випадок, трисомія 16 – 3 (15,8%) випадки (табл.).

Показаннями для проведення пренатальної цитогенетичної діагностики в 11 (57,9%) випадках були наявність біохімічних маркерів хромосомної патології плода, в 1 (5,3%) випадку – віковий критерій матері в поєднанні з біохімічними маркерами, у 2 (10,6%) випадках віковий критерій матері був єдиним показанням. У 5 (26,3%) випадках вагітні потрапили до групи ризику за даними УЗД: СЗРП – 2 випадки (у поєднанні з віком та біохімічними маркерами – по 1 випадку), кісти судинних сплетінь – 1 випадок, ще у 2 випадках були виявлені УЗ-маркери хромосомної патології в поєднанні з біохімічними маркерами та віком.

Відомо, що певна хромосомна патологія супроводжується особливими, типовими УЗ-маркерами і/або вадами розвитку плода. У нашій роботі ми звернули увагу на те, що ультразвукові та інші особливості, які вказували на необхідність проведення інвазивної пренатальної діагностики, визначали досить нетипову картину для летальних і сублетальних хромосомних відхилень.

Так, при підозрі на трисомію хромосоми 16 у 2 випадках на УЗД були виявлені маркери хромосомної патології та в 1 випадку – СЗРП. Слід зазначити, що істинна дана трисомія несумісна з життям і визначається в ембріональних тканинах при самовільних викиднях на ранніх термінах вагітності. Однак, за літературними даними, для ОПМ трисомії 16 дійсно характерний СЗРП [8]. Трисомія 16 зустрічається при 3-му типі мозаїцизму, який має мейотичний механізм походження (корекція трисомії) та найбільший вплив на розвиток плода [21].

У випадках трисомії 13, яка була діагностована в трофобласті, вагітні потрапили до групи ризику лише в зв'язку з віком або даними біохімічного скринінгу – по 1 випадку, хоча, як правило, ця хромосомна патологія при УЗД супроводжувалася характерними аномаліями скелету, СЗРП і вадами внутрішніх органів плода.

Таблиця

Аналіз випадків обмеженого плацентарного мозаїцизму в плодів із нормальним каріотипом при повторному обстеженні

№	Вік	Показання	Термін вагітності (тижні)	Процедура	Каріотип
1	37	Вік, б-х маркери, УЗ-маркери ХП	17-18	б/п	47, XX,+16
2	37	Вік, б-х маркери, УЗ-маркери ХП	12-13	б/х	47, XY,+16
3	38	Вік, СЗРП II ступ.	20	б/п	47, XX,+16
4	30	Б-х маркери	20	б/п	47,XY+mar[2]/46,XY[4]
5	35	СЗРП, б-х маркери	18-19	б/п	47,XX,+mar
6	45	Вік	18	б/п	47,XX,+13
7	37	Вік	16-17	б/п	48,XX+C+D[5]/46,XX[9]
8	33	Б-х маркери	18	б/п	47,XX,+13
9	35	Б-х маркери	19	б/п	46,XY,der(D),+21
10	34	Б-х маркери	18-19	б/п	46,XY,t(D;G),+G?
11	24	Б-х маркери	17-18	б/п	47,XY,+21[5]/46,XY[15]
12	21	Б-х маркери	20-21	б/п	47,XY+18 [1]/46,XY[5]
13	42	Вік, б-х маркери	16-17	б/п	45,X
14	28	Б-х маркери	19-20	б/п	45,X
15	30	Б-х маркери	20-21	б/п	47,XXX[5]/46,XX[13]
16	31	Б-х маркери	19-20	б/п	47,XY,+C[4]/46,XY[8]
17	21	Б-х маркери	18	б/п	47,XX+C [3] 46,XX [11]
18	35	Б-х маркери	17-18	б/п	47,XX+C[1] 46,XX[4]
19	28	Кісти судинного сплетіння головного мозку	19-20	б/п	92,XXYY

У 2 випадках моносомії X не було аномалій розвитку плодів, тоді як кістозна гідрома є типовою ознакою для плодів з цією хромосомною патологією. Вагітні потрапили до групи ризику за віком та даними біохімічного скринінгу.

У випадках виявлення похідної хромосоми з підозрою на транслокантну форму трисомії 21 та додаткової хромосоми 21 в 5 клітинах вагітні потрапили до групи ризику лише за даними біохімічного скринінгу, хоча в плодів із трисомією хромосоми 21 достатньо широкий спектр УЗ-маркерів і вад розвитку [1, 4, 6].

При виявленні летальних або сублетальних хромосомних аномалій на препаратах хоріона або плаценти при відсутності ультразвукових ознак вад розвитку в плода можливо передбачити плацентарний мозаїцизм, що можна підтвердити чи спростувати при дообстеженні. Виняток становлять лише аутосомні моносомії, що, як правило, обумовлені методичними артефактами, а також тетраплоїдії, інші випадки потребують додаткових досліджень клітин плодового походження.

У наших дослідженнях звертають на себе увагу випадки, коли ОПМ був діагностований під час проведення пренатальної цитогенетичної діагностики при наявності біохімічних маркерів хромосомної патології плода. На думку Morssink LP, Sikkema-Raddatz B., ОПМ може супроводжуватись хибно позитивним результатом скринінгу на синдром Дауна в другому триместрі вагітності при визначенні концентрацій альфафетопротеїну та хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові вагітної [12, 20, 23].

При виконанні роботи ми діагностували 4 (17,4%) випадки хромосомної патології при детальному обстеженні після діагностованого ОПМ у плодів з УЗ-маркерами аномального розвитку і відхиленнями біохімічних маркерів.

У 2 випадках хромосомна патологія, виявлена під час аналізу біоптатів плаценти, не співпадала з визначеною при дослідженні лімфоцитів пуповинної крові.

Випадок 1. Пацієнтка А. віком 33 роки, термін вагітності 17–18 тиж., потрапила до групи високого ризику за результатами біохімічного скринінгу 1-го триместру вагітності — ризик трисомії 21 (1:52). При дослідженні біоптата плаценти був визначений каріотип із похідною хромосомою 18–46,XX,der(18). Аналіз лімфоцитів пуповинної крові показав каріотип із делецією короткого плеча хромосоми 18–46, XX, del(18)(p10).

Випадок 2. Пацієнтка Б. віком 42 роки, термін вагітності 16–17 тиж., потрапила до групи високого ризику за

віком, результатами біохімічного скринінгу — ризик трисомії 21 (1:95), наявністю УЗ-маркерів. При дослідженні біоптата плаценти був виявлений каріотип із моносомією статевої хромосоми. Аналіз лімфоцитів пуповинної крові показав каріотип із трисомією хромосоми X — 47,XXX.

У 2 випадках ми отримали хибно негативний результат. При нормальних каріотипах у біоптатах плаценти хромосомна патологія була виявлена під час дослідження лімфоцитів пуповинної крові. В обох випадках при УЗД спостерігалися вади розвитку плода, які стали підставою для поглибленого вивчення каріотипу плода. Для дослідження одразу були отримані біоптат плаценти та пуповинна кров, що допомогло вчасно встановити вірний каріотип.

Випадок 3. Пацієнтка В. віком 23 роки, термін вагітності 20–21 тиж., потрапила до групи високого ризику за даними УЗД: СЗРП, гіпоплазія грудної клітини, ВВС: ДМШП, УЗ-маркери хромосомної патології плода. При дослідженні біоптата плаценти був виявлений нормальний жіночий каріотип. При аналізі лімфоцитів пуповинної крові — триплоїдний жіночий каріотип плода (69,XXX).

Випадок 4. Пацієнтка Г. віком 29 років, термін вагітності 21 тиж., потрапила до групи високого ризику за даними УЗД: Складна комбінована ВВС: Тріада Фалло. Пієлоектазія обох нирок. При дослідженні біоптату плаценти був виявлений нормальний чоловічий каріотип. При аналізі лімфоцитів пуповинної крові був виявлений чоловічий каріотип плода з трисомією хромосоми 21 (47,XY,+21).

За даними колаборативних досліджень США та Європи, частота хибно негативних результатів становить 0,03–1,6%. У цих дослідженнях були виявлені випадки трисомії 21, 18, моносомії статевої хромосоми та der(22) у плода при нормальних результатах біоптатів плаценти [10, 11, 13]. Крім того, Pindar L. et al. [20] та Leschot N.J. et al. [17] описали випадки трисомії 18 у плода, що не була визначена при дослідженні біоптата плаценти, а Sikkema-Raddatz B. et al. виявили каріотип 46,XX,der(13;14)(q10;q10),+21 у плода, тоді як при дослідженні біоптата плаценти був діагностований збалансований каріотип 45,XX,der(13;14)(q10;q10) [7].

Висновки

Кожний випадок ОПМ потребує детального обстеження. Спростувати чи підтвердити хромосомні відхилення в каріотипі плода можна лише після проведення кордоцентеза та дослідження лімфоцитів пуповинної крові [1].

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. — Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2007. — 640 с.
2. Гордиенко И.Ю. Аспирация ворсин хориона и плаценты / И.Ю. Гордиенко // Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. — 1-е изд. — Москва: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 1999. — 256 с.
3. Лебедев И.Н. Тканеспецифичный плацентарный мозаицизм по аутосомным трисомиям у спонтанных абортусов человека: механизмы формирования и фенотипические эффекты / И.Н. Лебедев, С.А. Назаренко // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 11. — С. 1459—1474.
4. Новый пренатальный ультразвуковой маркер в диагностике синдрома Дауна у плода / И.Ю. Гордиенко, А.В. Величко, О.М. Тарапурова [та ін.] // Здоровье женщины. — 2012. — № 3 (69). — С. 182—187.
5. Ретроспективная молекулярно-цитогенетическая характеристика тетраплоидии при ранней эмбриональной летальности у человека / А.А. Кашеварова, Н.Н. Суханова, Е.Н. Толмачева [и др.] // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 4. — С. 322—328.
6. Ультразвукові маркери хромосомних та структурних аномалій плода в другому триместрі вагітності / І.Ю. Гордиенко, О.М. Тарапурова,

- Т.В. Нікітчина [та ін.] // Методичні рекомендації / МОЗ України, ДУ «Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти МОЗ України». — Київ-Харків, 2013. — 36 с.
7. A 46,XX,der(13;14)(q10;q10),+21 child born after a 45,-XX,der(13;14)(q10;q10) chromosomal finding in CVS / B. Sikkema-Raddatz, C.C. Verschuuren-Bemelmans, M. Kloosterman, B. de Jong // Prenat. Diagn. — 1997. — Nov.; Vol. 17 (11). — P. 1086—1088.
8. Bielanska M. Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type and relevance to embryo outcome / M. Bielanska, S.L. Tan, A. Ao // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17, № 2. — P. 413—419.
9. Cytogenetic analysis of spontaneous abortions: Comparison of techniques and assessment of the incidence of confined placental mosaicism / D.K. Griffin, E.A. Millie, R.W. Redline [et al.] // Amer. J. Med. Genet. — 1997. — Vol. 72. — P. 297—301.
10. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS / D.H. Ledbetter, J.M. Zachary, J.L. Simpson [et al.] // Prenat. Diagn. — 1992. — May; Vol. 12 (5). — P. 317—345.
11. False-negative findings in chorionic villus sampling. An experimental approach and review of the literature / I. Kennerknecht, G. Barbi,

- M. Djalali [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1998. — Dec.; Vol. 18 (12). — P. 1276—1282.
12. Fryburg J.S. Postnatal placental confirmation of trisomy 2 and trisomy 16 detected at chorionic villus sampling: a possible association with intrauterine growth retardation and elevated maternal serum alpha-fetoprotein / J.S. Fryburg, M.S. Dimaio, M.J. Mahoney // *Prenat. Diagn.* — 1992. — Mar.; Vol. 12 (3). — P. 157—162.
 13. Hahnemann J.M. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)-diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986—1992 / J.M. Hahnemann, L.O. Vejerslev // *Prenat. Diagn.* — 1997. — Sep.; Vol. 17 (9). — P. 801—820.
 14. Kalousek D.K. Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions / D.K. Kalousek, F.J. Dill // *Science.* — 1983. — Vol. 221. — P. 665—667.
 15. Kalousek D.K. Pathogenesis of chromosomal mosaicism and its effect on early human development / D.K. Kalousek // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 91. — P. 39—45.
 16. Kalousek D.K. Spontaneous abortions and confined placental mosaicism / D.K. Kalousek, I.J. Barrett, A.B. Gartner // *Human Genetics.* — 1992. — Vol. 88. — P. 642—646.
 17. Leschot N.J. False negative findings at third trimester chorionic villus sampling (C.V.S.) / N.J. Leschot, H. Wolf, G.H. Weenink // *Clin. Genet.* — 1988. — Sep.; Vol. 34 (3). — P. 204—205.
 18. Los F.J. The development of cytogenetically normal, abnormal and mosaic embryos: a theoretical model / F.J. Los, D. van Opstal, C. van den Berg // *Hum. Reprod. Upd.* — 2004. — Vol. 10. — P. 79—94.
 19. Pindar L. A rare case of a false-negative finding in both direct and culture of a chorionic villus sample / L. Pindar, M. Whitehouse, K. Ocraft // *Prenat. Diagn.* — 1992. — Jun.; Vol. 12 (6). — P. 525—527.
 20. Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels, but not with elevation of MSAFP levels / L.P. Morssink, B. Sikkema-Raddatz, J.R. Beekhuis [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1996. — Sep.; Vol. 16 (9). — P. 845—851.
 21. Severe fetal malformations associated with trisomy 16 confined to the placenta / J.M. Sanchez, Lopez De Diaz S., M.J. Panal [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1997. — Aug.; Vol. 17 (8). — P. 777—779.
 22. Simoni G. Confined placental mosaicism / G. Simoni, S.M. Sirchia // *Prenatal Diagnosis.* — 1994. — Vol. 14. — P. 1185—1189.
 23. The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. A study on extremely small for gestational age fetuses / L.P. Morssink, B.T. de Wolf, L.H. Kornman [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1996. — Aug.; Vol. 103 (8). — P. 779—783.
 24. Vejerslev L.O. The European collaborative study on mosaicism in chorionic villus sampling: data from 1986 to 1987 / L.O. Vejerslev, M. Mikkelsen // *Prenat. Diagn.* — 1989. — Aug.; Vol. 9 (8). — P. 575—588.
 25. Wolstenholme J. Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey / J. Wolstenholme, D.E. Rooney, E.V. Davison // *Prenat. Diagn.* — 1994. — May; Vol. 14 (5). — P. 345—361.

Ограниченный плацентарный мозаицизм: механизмы возникновения и перспективы прогнозирования

И.Ю. Гордиенко, Т.В. Никитчина, О.А. Ващенко, Е.Н. Тарапурова, А.В. Величко, В.М. Болюх

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

Цель — провести анализ результатов цитогенетических исследований хориона и плаценты у беременных женщин группы высокого риска.

Пациенты и методы. Обследованы 3724 беременных женщины группы высокого риска. Проведены пренатальные ультразвуковые исследования в реальном масштабе времени на аппаратах ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX, Aloka SSD — 630, HDI 4000. Выполнены инвазивные процедуры по стандарту, в соответствии с показаниями. Для цитогенетического исследования биоптата хориона и плаценты использован прямой метод фиксации [Flori E. et al., 1985; Баранов В.С. и др., 1990] в собственной модификации. Проведены культивирование и фиксация лимфоцитов пуповинной крови с использованием полумикрометода [Hungerford D. et al., 1965]. Проанализированы препараты хромосом с помощью световых микроскопов BX51 (Olympus) и BX53 (Olympus) на увеличении $\times 10000$. Результаты анализа записаны по международной номенклатуре (ISCN, 2013).

Результаты. Ограниченный плацентарный мозаицизм выявлен в 23 (0,62%) случаях. Благодаря дополнительным исследованиям нормальный кариотип плода диагностирован в 19 (0,5%) случаях, а хромосомная патология — только в 4 (0,1%). Ложно отрицательный результат получен в 2 случаях (у плодов разного пола).

Выводы. Каждый случай ограниченного плацентарного мозаицизма требует детального дообследования.

Ключевые слова: ограниченный плацентарный мозаицизм, хромосомная аномалия, инвазивная пренатальная диагностика.

PERINATOLOGIYA | PEDIATRIYA.2014.4(60):14–17;doi10.15574/PP.2014.60.14

Confined placental mosaicism: mechanisms of origin and the prospects for prediction.

I.Yu. Gordiyenko, T.V. Nikitchina, O.A. Vashchenko, E.N. Tarapurova, A.V. Velichko, V.M. Bolyukh

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

Object — to conduct the analysis of the results of cytogenetic examinations of chorion and placenta in high-risk pregnant women.

Patients and methods. A total of 3724 high-risk pregnant women were under observation. Prenatal ultrasound examinations were performed in real time with the use of ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX, Aloka SSD — 630, HDI 4000 devices. Invasive procedures were conducted under the standard, according to the testimony. For cytogenetic studies of chorion biopsy and the placenta was used the direct method of fixing [Flori E. et al., 1985; Baranov V.S. et al., 1990] in the own modification. Culturing and fixing of cord blood lymphocytes was conducted by the use of semimicromethod [Hungerford D. et al., 1965]. Preparations of chromosomes were analyzed by the use of light microscopy BX51 (Olympus) and BX53 (Olympus) extended at $\times 10000$. The analysis results are recorded on the international nomenclature (ISCN, 2013).

Results. Confined placental mosaicism was detected in 23 (0.62%) cases. By virtue of additional research the normal karyotype of the fetus was diagnosed in 19 (0.5%) cases, and chromosomal pathology — only in 4 (0.1%). The false negative result is obtained in 2 cases (in fetuses of different sex).

Conclusions. All cases of the confined placental mosaicism requires detailed further examination.

Key words: confined placental mosaicism, chromosomal abnormality, invasive prenatal diagnosis.

Сведения об авторах:

Гордиенко Ирина Юрьевна — д.мед.н., проф., зав. отделением медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-92-39; e-mail: VMP_@i.ua.

Никитчина Татьяна Витальевна — к.биол.н., с.н.с. отделения медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-92-39.

Ващенко Оксана Алексеевна — м.н.с. отделения медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-92-39.

Тарапурова Елена Николаевна — к.мед.н., вед.н.с. отделения медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-92-39.

Величко Андрей Васильевич — н.с. отделения медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-92-39.

Болюх Виктория Марковна — лаборант первой категории отделения медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-92-39.

Статья поступила в редакцию 17.10.2014 г.

УДК 616.34-002.2-053.31-089

О.К. Слепов, Н.І. Грасюкова, В.Л. Весельський

Результати «хірургії перших хвилин» при лікуванні гастрошизису

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):18–23;doi10.15574/PP.2014.60.18

Мета — вивчити безпосередні результати «хірургії перших хвилин» при лікуванні гастрошизису на основі порівняльного аналізу з традиційними методами та хірургічної корекції цієї вади.

Пацієнти і методи. Проаналізовано історії хвороби (n=87) і протоколи аутопсій (n=43) у 87 новонароджених дітей з гастрошизисом у 1987–2013 рр. Із них 43 дитини померли без (n=4) або після операції (n=39). Новонароджені з гастрошизисом були розділені на три клінічні групи залежно від проведення пренатальної діагностики і диспансеризації плода з гастрошизисом, способу родорозршення та транспортування, місця, терміну і характеру хірургічного лікування. Використано такі методи дослідження: загальноклінічний, рентгенологічний (оглядову рентгенографію органів грудної клітки та червоної порожнини, рентгенконтрастне дослідження шлунково-кишкового тракту (пасаж, іригографію — з використанням водорозчинних йодвмісних речовин); ультразвукове дослідження: органів червоної порожнини та заочеревинного простору, ехокардіографію, нейросонографію, морфологічний і гістологічний методи (при аутопсії в померлих дітей), статистичний.

Результати. При «хірургії перших хвилин» встановлено достовірно нижчі показники: тривалості операції, кількості післяопераційних ускладнень і частоти післяопераційної летальності. У дітей, які вижили, у післяопераційному періоді констатовано меншу тривалість штучної вентиляції легень, більш раннє відновлення моторики шлунково-кишкового тракту: поява активної перистальтики кишок, відсутність стазу зі шлунка, самостійне відходження випорожнень і введення часткового та повного ентерального харчування. При цьому скоротився загальний ліжко-день.

Висновки. При порівняльному аналізі результатів хірургічного лікування гастрошизису в новонароджених різних клінічних груп виявлено незаперечні позитивні переваги «хірургії перших хвилин» над традиційними методами лікування цієї вади.

Ключові слова: гастрошизис, «хірургія перших хвилин», безпосередні результати, новонароджені діти.

Вступ

У світовій літературі описано тенденцію до поліпшення виживання дітей із гастрошизисом (ГШ) у сучасних умовах. Це стосується переважно розвинутих країн світу, де виживання дітей з ГШ становить близько 90% серед народжених живими [1, 10, 16]. В Україні виживання новонароджених із ГШ варіює в межах 50,0–71,2% [1, 4].

Найнижчий рівень виживання дітей з ГШ спостерігається в країнах Африки 0–43% [6, 20]. Акцентується увага на значному показнику смертності (28,0–66,0%) при ускладнених формах ГШ [2, 5, 6, 13, 18]. Цей показник може залежати від довжини, стану збереженого кишечника, ускладнень, пов'язаних із хірургічним лікуванням і вигодовуванням, асоційованими вадами розвитку, наслідками незрілості та затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) [9, 19, 21, 23]. Новонароджені після хірургічної корекції ГШ часто мають харчові розлади, пов'язані з гастроезофагальним рефлюксом і порушенням моторики шлунково-кишкового тракту, що потребує тривалого парентерального харчування, як і синдром короткої кишки [8, 15]. Наслідками тривалого повного парентерального харчування є холестази із супутньою печінковою дисфункцією, механічна жовтяниця в результаті обструкції жовчовивідних шляхів [7, 12, 22]. У зв'язку з цим ряд авторів пропонує раннє ентеральне харчування, пов'язане зі скороченням ліжко-дня і тривалого парентерального харчування. Проте докази цього методу хоча і є логічними, але не в усіх випадках можуть застосовуватись і потребують подальшого вивчення [8, 11, 14].

У зв'язку з необхідністю подальшого поліпшення результатів лікування ГШ у сучасних умовах триває пошук нових стратегічних і тактичних підходів до лікування цієї критичної вади.

Мета роботи — вивчити безпосередні результати «хірургії перших хвилин» при лікуванні гастрошизису на основі порівняльного аналізу з традиційними методами хірургічної корекції цієї вади.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано історії хвороби (n=87) і протоколи аутопсій (n=43) у 87 новонароджених дітей з ГШ за

період 1987–2013 рр. Із них 43 дитини померли без (n=4) або після операції (n=39). Новонароджені з ГШ були розділені на три клінічні групи залежно від проведення пренатальної діагностики і диспансеризації плода з ГШ, способу родорозршення та транспортування, місця, терміну і характеру хірургічного лікування.

Перша група (основна) включала 30 новонароджених із ГШ, яким проведено хірургічну корекцію вади в 2006–2013 рр. в ДУ «ІПАГ НАМН України». В усіх випадках ваду/и діагностовано пренатально з проведенням антенатальної диспансеризації плода. Ці діти народжені в умовах ДУ «ІПАГ НАМН України» («транспортування в утробі матері»). Майже в усіх вагітних жінок родорозршення проведено шляхом кесаревого розтину. Відразу після народження дитини виконано хірургічну корекцію ГШ («хірургію перших хвилин») в умовах інституту.

Друга група (І група порівняння) включала 27 новонароджених із ГШ, яких прооперовано в 1987–2005 рр. в умовах ДУ «ІПАГ НАМН України». Пренатально діагностовано ваду лише в частини цих дітей. В умовах ДУ «ІПАГ НАМН України» народилися не всі ці діти, а були транспортовані в інститут із пологових будинків м. Києва, Київської, Житомирської, Чернігівської та Рівненської областей. У переважній більшості вагітних жінок родорозршення здійснено природним шляхом. Проведено відтерміновану хірургічну корекцію ГШ.

Третя група (ІІ група порівняння) включала 30 дітей з ГШ. Ці новонароджені були проліковані в 1987–2005 рр. в умовах Миколаївської обласної дитячої лікарні. Пренатально діагностовано ваду в меншості цих дітей. Усі 30 новонароджених були транспортовані в Миколаївську обласну дитячу клінічну лікарню з пологових будинків м. Миколаєва та Миколаївської області. Проведено відтерміновану хірургічну корекцію ГШ.

Термін гестації дітей при народженні становив 33–41 тиж., у середньому — 36,9±0,3 тиж. (основна група); 34–40 тиж., у середньому — 37,0±0,2 тиж. (І група порівняння); 32–40 тиж., у середньому — 36,6±0,3 тиж. (ІІ група порівняння). Доношених було 13 (43,3%) дітей, недоношених — 17 (56,7%) (основна група), і відповідно

15 (55,5%) та 12 (45,5%) (I група порівняння), а також — 8 (26,7%) та 22 (73,3%) (II група порівняння). Загальний стан новонароджених із ГШ оцінювався за шкалою Апгар. На 1-й хвилині оцінка варіювала в межах 1–7 балів, у середньому — $4,3 \pm 0,3$ балу, на 5-й хвилині — 2–7, у середньому — $4,7 \pm 0,3$ балу (основна група); відповідно 4–9 балів ($5,6 \pm 0,3$ балу) — на 1-й хвилині, 4–9 балів ($6,2 \pm 0,3$ балу) — на 5-й хвилині (I група порівняння), а також 1–9 балів ($5,5 \pm 0,3$ балу) — на 1-й хвилині, 2–9 балів ($6,2 \pm 0,3$ балу) — на 5-й хвилині (II група порівняння).

Маса тіла варіювала в межах 1830–4020 г, у середньому — $2570,7 \pm 107,5$ г (основна група); 1480–3400 г, у середньому — $2568,5 \pm 91,2$ г (I група порівняння); 1700–3400 г, у середньому — $2434,3 \pm 77,9$ г (II група порівняння). ЗВУР виявлено у 17 (56,7%) дітей основної групи, у 7 (25,9%) дітей I групи порівняння та 11 (36,7%) дітей II групи порівняння. В основній групі дівчаток і хлопчиків було по 15 (по 50%), у I групі порівняння — відповідно 15 (55,5%) і 12 (44,5%), у II групі порівняння — 13 (43,3%) і 17 (56,7%).

Простий (ізолюваний) ГШ виявлено у 18 (60,0%) дітей основної групи, у 24 (88,9%) — I групи порівняння, у 21 (70,0%) — II групи порівняння. Ускладнений ГШ діагностовано у 12 (40,0%) пацієнтів, причому в 6 (20,0%) — асоційований з множинними природженими вадами розвитку (МПВР) — основна група; у 3 (11,1%) дітей I групи порівняння, із них 1 (3,7%) — МПВР, і в 9 (30%) дітей II групи порівняння, із них в 1 (3,3%) дитини — МПВР. В основній клінічній групі асоційовані вади розвитку виявлено в 11 (36,7%) новонароджених. Серед них атрезія тонкої кишки — 3 (10,0%) випадки, крипторхізм (4 випадки) і пахова грижа (1 грижа) — 5 (16,7%) випадків, дивертикул Меккеля — 3 (10,0%) випадки, наскрізний дефект брижі — 4 (13,3%) випадки, ангіодисплазія стінки кишки — 2 (6,7%) випадки, інтестинальна дисплазія — 2 (6,7%) випадки, подвоєння нирки — 1 (3,3%) випадок, артрогрипоз — 1 (3,3%) випадок. В I групі порівняння супутні вади розвитку виявлено в 3 (11,1%) пацієнтів. Серед них атрезія товстої кишки — 1 (3,7%), крипторхізм — 1 (3,7%), гідронефроз і мегауретер — 1 (3,7%). В II групі порівняння асоційовані вади діагностовано у 6 (20,0%) дітей. Це атрезія тонкої (1 випадок) чи товстої (2 випадки) кишок — 3 (10,0%), крипторхізм — 1 (3,3%), гідронефроз — 1 (3,3%), ентерокистома — 1 (3,3%), ангіодисплазія печінки — 1 (3,3%). Крім цього, ускладнений ГШ був обумовлений некрозом стінки кишки — 4 (13,3%), та її перфорацією — 2 (6,7%) випадки в основній клінічній групі; тільки некрозом стінки — 1 (3,7%) випадок у I групі порівняння, 4 (13,3%) — у II групі порівняння.

Вісцеро-абдомінальна диспропорція (ВАД) діагностована в 27 (90,0%) новонароджених основної групи (помірна — 20 (74,1%) дітей, виражена — 7 (25,9%) дітей); у 19 (70,4%) дітей I групи порівняння (помірна — 5 (26,3%) дітей, виражена — 14 (73,7%) дітей); у 30 (100%) дітей II групи порівняння (помірна — 16 (53,3%) дітей, виражена — 14 (46,7%) дітей).

Вік матерів варіював у межах 16–36 років, у середньому — $22,1 \pm 0,8$ року (основна група), 15–30 років, у середньому — $19,7 \pm 0,5$ року (I група порівняння), 16–27 років, у середньому — $20,7 \pm 0,5$ року (II група порівняння).

В основній клінічній групі більшість (22 дитини, або 73,3%) новонароджених із ГШ народились від I вагітності. У 25 (83,3%) жінок перебіг вагітності був ускладненим: загрозою переривання — у 9 (36,0%) випадках, екстрагенітальними захворюваннями матері — у 5 (20,0%) випадках, інфекцією — у 7 (28,0%) випадках, фетоплацен-

тарною недостатністю — у 4 (16,0%) випадках, анемією — у 2 (8,0%) випадках. У I групі порівняння в більшості випадків (21 жінка, або 77,8%) теж переважала I вагітність. Патологічний перебіг вагітності виявлено у 17 (63,0%) жінок: загроза переривання — у 6 (22,2%), екстрагенітальні захворювання — у 3 (11,1%), інфекції — у 4 (14,8%), фетоплацентарна недостатність — у 2 (7,4%), анемія — у 4 (14,8%). У II групі порівняння новонароджені з ГШ народились переважно від I вагітності — 21 (70,0%) дитина. Ускладнений перебіг вагітності відмічено у 23 (76,7%) матерів: загроза переривання — у 15 (50,0%), екстрагенітальні захворювання — у 3 (10,0%), інфекції — у 8 (26,7%), фетоплацентарна недостатність — у 5 (16,7%), анемія — у 3 (10,0%).

У переважній більшості (27 випадків, або 90,0%) матерів новонароджених основної групи пологи відбувались шляхом кесаревого розтину, лише у 3 (10,0%) — природним шляхом. У I групі порівняння, навпаки, переважали пологи вагінальні — у 25 (92,6%) жінок, а кесарів розтин — тільки у 2 (7,4%). У II групі порівняння виключно усі пологи в 30 (100%) жінок відбувались природним шляхом.

В основній групі ваду/и розвитку діагностовано пренатально в усіх 30 (100%) новонароджених. Хірургічну корекцію ГШ їм проведено відразу після народження, через 10–25 хв., у середньому — $16,9 \pm 1,28$ хв., — «хірургія перших хвилин». В акушерській операційній дитині з перших секунд життя проведено інтубацію трахеї і штучну вентиляцію легенів (ШВЛ) мішкою Амбу, поставлено назо-гастральний зонд, катетеризовано одну чи дві периферичні вени, здійснено знеболювання, введено вітамін К (фітометадіон). Новонародженого терміново доставляли в заздалегідь підготовану операційну з готовою до операції хірургічною бригадою.

В I групі порівняння в більшості (19 випадків, або 70,4%) пренатально ваду не діагностовано. Пренатально ГШ виявлено лише у 8 (29,6%) дітей, народжених виключно в ДУ «ІПАГ НАМН України». Пацієнтам із ГШ проведено відтерміновану хірургічну корекцію вади через 1,5–48 год., у середньому — $13,9 \pm 2,1$ год. після їх народження. Передопераційна стабілізація в усіх 27 (100%) новонароджених із ГШ проведена неадекватно важкості їх стану і характеру вади: відсутня (7 випадків, або 25,9%) або недостатня за обсягом (20 випадків, або 74,1%) в/в інфузійна терапія; використання наркотичних анальгетиків (морфін), (6 випадків, 22,2%) без інтубації трахеї, ШВЛ; неадекватна респіраторна підтримка (25 випадків, або 92,6%). Гіпотермія до операції виявлена в 13 (48,1%) пацієнтів цієї групи. Шкірна температура варіювала від 33,80 до 35,80, у середньому — $34,80 \pm 0,30$.

У II групі порівняння в переважній більшості (27 випадків, або 90,0%) пренатально ГШ не діагностовано. Тільки у 3 (10,0%) новонароджених вада виявлена антенатально. Усім (26) транспортованим до обласної дитячої лікарні пацієнтам із ГШ проведено відтерміновану хірургічну корекцію вади від 1 до 64 год., у середньому — $9,7 \pm 2,5$ год. після народження. В усіх 26 (100%) оперованих дітей передопераційна стабілізація була неадекватною як важкості їхнього стану, так і характеру вади (відсутність — 18 (69,2%) або недостатність за обсягом в/в інфузійної терапії — 8 (30,8%)), а також неадекватність респіраторної підтримки (26 (100%)). Не оперовано 4 дітей з ГШ у зв'язку з їх некурабельністю і неоперабельністю. При госпіталізації в обласну дитячу клінічну лікарню у 12 (40,0%) новонароджених із ГШ була гіпотермія. Шкірна температура тіла в цих пацієнтів була в межах 32,00–35,20, у середньому — $34,20 \pm 0,70$.

При застосуванні тактики «хірургії перших хвилин» характер оперативних втручань у новонароджених

з ізольованим ГШ досліджуваної групи залежав виключно від ступеня ВАД. При відсутній або помірній ВАД пластику передньої черевної стінки (ПЧС) виконано місцевими тканинами з формуванням пупкового кільця і мінімальної вентральної грижі (18 (60,0%) випадків). На етапах розробки хірургічної тактики при ГШ, як виняток, при вираженій ВАД, подібну операцію виконано в 1 випадку. При вираженій ВАД виконано комбіновану пластику ПЧС: шкірно-підшкірними клаптями та тутопласт-перикардом, з формуванням великої вентральної грижі (екстраабдомінальної порожнини) — 4 (13,3%) випадки. Через 7–8 днів тутопласт-перикард видалено і виконано пластику ПЧС місцевими тканинами з формуванням мінімальної вентральної грижі (4 (13,3%) випадки). При відсутності ВАД, в 1 випадку, виконано первинну радикальну пластику ПЧС.

При ускладнених ГШ (6 випадків) хірургічна тактика залежала як від характеру ураження кишки, так і від ступеня ВАД. При атрезії голодної (1 випадок) або здухвинної кишки (1 випадок) без перфорації проведено етапні операції. На першому етапі проведено занурення в черевну порожнину евентрованих органів із пластикою ПЧС місцевими тканинами, з формуванням мінімальної вентральної грижі (при помірній ВАД) (1 випадок), чи за допомогою тутопласт-перикарда (при вираженій ВАД). На другому етапі, через 5 і 8 днів відповідно, проведено резекцію зміненої/їх ділянки/ок кишкового анастомозу (1 випадок) або виведення дводульної роз'єднувальної ентоеростоми (1 випадок) із перспективою наступного її закриття.

При атрезії здухвинної кишки в декількох місцях, з перфорацією стінки (1 випадок) проведено на першому етапі зашивання перфорації, занурення евентрованих органів у черевну порожнину, пластику ПЧС місцевими тканинами з формуванням мінімальної вентральної грижі (помірна ВАД). На другому етапі виконано резекцію змінених ділянок кишки, накладання тонко-тонкокишкового та тонко-товстокишкового анастомозів, а також однодульної колостоми, з проведенням через неї дренажної трубки за два анастомози.

При наявності локального некрозу стінки здухвинної кишки без перфорації, на I етапі занурено евентровані органи в черевну порожнину з пластикою ПЧС тутопласт-перикардом (виражена ВАД) (1 випадок). На II етапі, через 10 днів, видалено тутопласт-перикард, виконано резекцію зміненої здухвинної кишки з накладанням роздільної дводульної ілеостоми. На III етапі, через 14 днів, сформовано тонко-товстокишковий анастомоз та вторинну радикальну пластику ПЧС.

При протяжному некрозі стінки здухвинної кишки з великим дефектом брижі і загрозою перфорації одноментно виконано резекцію зміненої кишки, накладено тонко-тонкокишковий анастомоз кінець до кінця, здійснено первинну радикальну пластику ПЧС через відсутність ВАД (1 випадок).

При локальному некрозі стінки здухвинної кишки, з її перфорацією, частково занурено евентровані органи в черевну порожнину і накладено підвісну ілеостому в ділянці перфорації. Пластику ПЧС виконано шкірою і амніотичними оболонками (1 випадок). На II етапі проведено закриття ілеостоми і пластику ПЧС тутопласт-перикардом.

В I групі порівняння виконано такі операції: при ізольованому ГШ — первинну радикальну пластику ПЧС (11 (40,7%) випадків); пластику ПЧС за Гросом (6 (22,2%) випадків); пластику ПЧС, з утворенням

екстраабдомінальної порожнини, консервованою твердою мозковою оболонкою (7 (25,9%) випадків; амніотичними оболонками і целофановою плівкою (2 (7,4%) випадки) або тільки амніотичними оболонками (1 (3,7%) випадок). При атрезії товстої кишки (1 випадок) накладено ілеостому з пластикою ПЧС консервованою твердою мозковою оболонкою у вигляді мішка (виражена ВАД).

У II групі порівняння прооперовано 26 дітей. У половині з них (13 (50,0%) дітей) проведено первинну радикальну пластику ПЧС; у 3 дітей — з формуванням екстраабдомінальної черевної порожнини за допомогою медичної резини (рукавички) (2 (7,7%) випадки) або мішка із целофану (1 (3,8%) випадок). Крім цього, в 1 випадку виконано пластику ПЧС амніотичними оболонками.

При наявності атрезії кишки (2 випадки): голодної (1 випадок) або сліпої (1 випадок), виконано відповідно етапні операції: накладання ілеостоми з наступним, через 14 днів, її закриттям і радикальною пластикою ПЧС (помірна ВАД) і термінальної ілеостоми, з наступним, через 10 днів, накладанням ілео-сигмоанастомозу і пластикою ПЧС за Гросом (виражена ВАД).

При некрозі стінки кишки, в ділянці ілеоцекального кула (1 випадок), виконано його резекцію і накладання ілеостоми. При наступній операції накладено ілео-колоанастомоз з радикальною пластикою ПЧС. Ще в 1 випадку, при перфорації шлунка, ушито перфоративний отвір і зроблено пластику ПЧС мішком із поліетилену (виражена ВАД). Через 10 днів зроблено пластику ПЧС за Гросом і ще, через 17 днів — роз'єднання злук, накладання підвісної ілеостоми, радикальну пластику ПЧС.

Використано такі методи дослідження: загальноклінічний, рентгенологічний (оглядову рентгенографію органів грудної клітки та черевної порожнини, рентгенконтрастне дослідження шлунково-кишкового тракту (пасаж, іриграфію — з використанням водорозчинних йодовмісних речовин); ультразвукове дослідження: органів черевної порожнини та заочеревинного простору, ехокардіографію, нейросонографію, морфологічний і гістологічний методи (при аутопсії в померлих дітей), статистичний. Визначено термін від народження до операції, її тривалість, характер і частоту післяопераційних ускладнень, частоту післяопераційної летальності. У пацієнтів, які вижили, в післяопераційному періоді визначено терміни: ШВЛ, появи активної кишкової перистальтики, відсутності шлункового стазу, початку ентєрального харчування та переходу на повне, відходження слизової пробки та появи самостійного випорожнення. Крім того, визначено кількість ліжко-днів, проведених у відділенні інтенсивної терапії, та загальний ліжко-день. У цю статистику не включено дітей, які вижили і перенесли декілька етапних операцій з приводу ускладнених форм ГШ і з перфорацією кишки.

Результати дослідження та їх обговорення

При застосуванні тактики «хірургії перших хвилин» у дітей основної групи термін від народження до операції становив 10–25 хв., у середньому — $16,6 \pm 1,3$ хв.; у I групі порівняння — 1,5–48 год., у середньому — $13,9 \pm 2,1$ год., що достовірно було більше, ніж в основній групі, $P < 0,01$; а також у II групі порівняння — 1–64 год., у середньому — $9,7 \pm 2,5$ год., що теж із великою частотою вірогідності було більше, ніж в основній групі, $P < 0,01$ (таблиця).

Тривалість операцій при простому (неускладненому) ГШ і перших хірургічних втручань при етапному хірургічному лікуванні ускладненого ГШ варіювала в межах 15–60 хв., у середньому — $38,96 \pm 2,36$ хв. в основній групі;

Таблиця

Результати хірургічного лікування гастрошизису в новонароджених різних клінічних груп

Показники періопераційного періоду	Клінічні групи пацієнтів		
	основна	I група порівняння	II група порівняння
✓ термін від народження до операції	16,9±1,3 хв.*	13,9±2,1 год.*	9,7±2,5 год.**
✓ тривалість операції	38,96±2,36 хв.*	60,37±4,48 хв.*	55,0±4,51 хв.**
✓ частота післяопераційних ускладнень	33,3%*	74,1%*	65,4%**
✓ частота післяопераційної летальності	20,0%*	62,9%*	61,5%** (66,7% – госпітальна)
✓ тривалість ШВЛ	3,9±0,29 діб*	6,5±0,8 діб*	6,1±0,34 діб**
✓ поява активної перистальтики кишок	5,1 ± 0,38 діб*	11,75 ± 1,57 діб*	12,7 ± 1,23 діб**
✓ відсутність стазу зі шлунка	8,38±0,74 діб*	14,12±1,79 діб*	16,3±2,96 діб**
✓ відходження слизової пробки із кишечника	7,2±0,59 діб	-	-
✓ самостійного випорожнення	6,0±0,67 діб*	11,87±1,43 діб*	11,9±1,01 діб**
✓ введення часткового ентерального харчування	8,33±0,71 діб*	12,0±1,73 діб*	12,4±1,54 діб**
✓ введення повного ентерального харчування	18,76±0,73 діб*	22,5±1,54 діб*	24,4±0,78 діб**
✓ загальний ліжко-день	25,47±1,17*	29,4±3,25	33,1±3,4**

Примітки: * – статистично достовірно між основною та I групою порівняння;

** – статистично достовірно між основною і II групою порівняння.

20–130 хв., у середньому – 60,37±4,48 хв. у I групі порівняння, 30–115 хв., у середньому – 55,0±4,51 хв. у II групі порівняння. Час виконання операції в основній групі був достовірно меншим, ніж у I групі порівняння, P<0,01; і в II групі порівняння, P<0,01.

В основній групі пацієнтів із ГШ виявлено післяопераційні ускладнення в 10 (33,3%) випадках. Причому у 8 (26,7%) вони були ранніми і в 2 (6,6%) – пізніми. Серед ранніх ускладнень були: компартмент-синдром – 3 (10,0%) випадки; сепсис, поліорганна недостатність – 3 (10,0%) випадки; розходження країв рани – 1 (3,3%); некротичний ентероколіт, гостра шлункова кровотеча – 1 (3,3%) випадок, серед пізніх – синдром короткої кишки – 1 (3,3%); гостра кишкова непрохідність, сепсис, поліорганна недостатність – 1 (3,3%) випадок.

Частота післяопераційних ускладнень в I групі порівняння становила 20 (74,1%) випадків. Серед ранніх діагностованих 19 (70,4%) ускладнень були: сепсис, поліорганна недостатність – 7 (25,9%) випадків; гостра шлункова кровотеча на операційному столі (але після операції) – 1 (3,7%) випадок; інфекція післяопераційної рани – 2 (7,4%) випадки; компартмент-синдром – 1 (3,7%) випадок, гостра серцево-легенева недостатність – 6 (22,2%) випадків; гостра масивна легенева кровотеча – 1 (3,7%) випадок; некротичний ентероколіт – 1 (3,7%) випадок. Пізні ускладнення були в 1 (3,7%) пацієнта у вигляді сепсису і поліорганної недостатності.

В II групі порівняння післяопераційні ускладнення виявлено у 17 (65,4%) випадках. Серед ранніх ускладнень, діагностованих у 15 (57,7%) пацієнтів, були: компартмент-синдром – 2 (7,7%) випадки; гостра серцево-легенева недостатність – 3 (11,5%) випадки; поліорганна недостатність – 2 (7,7%) випадки; заворот із некрозом середньої кишки – 1 (3,8%) випадок; сепсис, поліорганна недостатність – 6 (23,1%) випадків; розходження країв рани з евентерацією кишечника – 1 (3,8%) випадок. Пізні ускладнення зафіксовано у 2 (7,7%) випадках: сепсис, поліорганна недостатність – 1 (3,8%) випадок; синдром короткої кишки – 1 (3,8%) випадок.

Слід зазначити, що частота післяопераційних ускладнень в основній групі була з великою часткою вірогідності менша, ніж у I групі порівняння – відповідно 33,3% і 74,1%, при P<0,01, і в II групі порівняння – відповідно 33,3% і 65,4%, при P<0,01.

Частота післяопераційної летальності в різних клінічних групах була такою: в основній групі – 20,0%, в I групі порівняння – 62,9%, у II групі порівняння – 61,5%, причому загальна госпітальна летальність у цій групі становила 66,7% за рахунок 4 дітей, які були визначені як неку-

рабельні і неоперабельні та померли без операції. Необхідно акцентувати, що в основній групі частота післяопераційної летальності була з великою часткою достовірності меншою, ніж у I групі порівняння – відповідно 20,0% і 62,9%, при P<0,01, а також у II групі порівняння – 20,0% і 60,5%, P<0,01.

При порівнянні післяопераційного перебігу в дітей з ГШ, які вижили, в основній групі, I і II групах порівняння отримано такі результати. Тривалість ШВЛ у пацієнтів основної групи була 2–7 діб, у середньому – 3,9±0,29 доби, що достовірно менше, ніж у I (4–11 діб, у середньому – 6,5±0,8 доби, P<0,01) та II групах порівняння (5–8 діб, у середньому – 6,1±0,34 доби, P<0,01).

Поява активної перистальтики кишок після операції виявлена в дітей основної групи в терміни 2–9 діб, у середньому – 5,1±0,38, що було вірогідно раніше, ніж у I і II групах порівняння, – відповідно 6–20 діб, у середньому – 11,75±1,57 доби, P<0,01, (I група порівняння) і 8–20 діб, у середньому – 12,7±1,23, P<0,01 (II група порівняння).

Відсутність стазу зі шлунка визначено достовірно раніше після операції в основній групі пацієнтів, ніж у I і II групах порівняння. Так, в основній групі – 4–18 діб, у середньому – 8,38±0,74 доби, а в I групі порівняння – 10–24 доби, у середньому – 14,12±1,79 доби (P<0,01), а в II групі порівняння – 10–41 доби, у середньому – 16,3±2,96 доби (P<0,05).

У післяопераційному періоді в дітей з ГШ вперше відмічено клінічний феномен, після якого настає повна прохідність шлунково-кишкового тракту. Він полягає у відходженні через пряму кишку масивної слизової пробки у вигляді червоподібного (веретеноподібного) відбитка із ділянки ілеоцекального кута, де при ГШ спостерігається найбільша обструкція просвіту кишки, особливо, в зоні баугіневої заслінки. Пробка відходить після повного відмивання і відходження меконію з усіх відділів товстої кишки. Цей феномен вивчався тільки в основній групі. Слизова пробка відійшла в терміні 2–12 діб після операції, у середньому – 7,2±0,59 доби. Слід зазначити, що в середньому через 1 добу після відходження слизової пробки відмічалася повна відсутність стазу зі шлунка (8,33±0,71).

Одним із проявів нормалізації моторики кишечника є самостійне випорожнення. В основній групі самостійне випорожнення після операції відбувалось набагато швидше, ніж у пацієнтів I і II груп порівняння. Так, в основній групі ці терміни варіювали у межах 2–14 діб, у середньому – 6,0±0,67 доби, тоді як у I групі порівняння – 5–18 діб, у середньому – 11,87±1,43 доби, P<0,01, у II групі порівняння – 8–19 діб, у середньому – 11,9±1,01 доби, P<0,01.

Як наслідок більш раннього відновлення моторики шлунково-кишкового тракту, в основній групі порівняно з І і II групами відмічено менші терміни часу після операції до початку введення часткового ентерального харчування в основній групі щодо обох груп порівняння. Так, ентеральне харчування в основній групі розпочато в терміни 3–17 діб, у середньому — $8,33 \pm 0,71$ доби, тоді як у I групі порівняння — 5–21 доби, у середньому — $12,0 \pm 1,73$ доби, $P < 0,01$, у II групі порівняння — 8–23 доби, у середньому — $12,4 \pm 1,54$ доби, $P < 0,01$. Перехід на повне ентеральне харчування здійснено в терміни 13–25 діб, у середньому — $18,76 \pm 0,73$ доби (в основній групі), 15–40, у середньому — $22,5 \pm 1,54$ доби, $P < 0,05$ (у I групі порівняння) і 20–40 діб, у середньому — $24,4 \pm 0,78$ доби, $P < 0,01$ (у II групі порівняння).

Загальний ліжко-день в основній групі був у межах 17–35 днів, у середньому — $25,47 \pm 1,17$ днів; у I групі порівняння — 19–48 днів, у середньому — $29,4 \pm 3,25$ днів ($P < 0,05$), у II групі порівняння — 19–62 днів, у середньому — $33,1 \pm 3,4$ днів ($P < 0,05$). Таким чином, різниця в кількості загального ліжко-дня між основною та I групою порівняння становила 4 і була недостовірною ($P < 0,05$) у зв'язку з невеликою кількістю спостережень (пацієнтів, які вижили) у I групі порівняння. Водночас, відмічалася достовірною різниця ($P < 0,05$) в кількості ліжко-днів в основній і II групі порівняння. В основній групі, де діти з ГШ народжувались і оперувались в одному науково-лікувальному закладі («хірургія перших хвилин»), загальний ліжко-день був на 8 днів менший, ніж у II групі порівняння, де усі 100% новонароджених із ГШ були транспортовані з рододопоміжних закладів до хірургічного стаціонару та оперовані традиційно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гастрошизис: принципи лікування / Д.Ю. Кривченя, Т.І. Даньшин, І.С. Максакова [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2007. — Т. 11. № 1. — С. 3–7.
2. Караваєва С.А. Лечение гастрошизиса / С.А. Караваєва, В.Г. Баиров, Т.К. Немилова // Детская хирургия. — 1998. — №. 3. — Р. 4–7.
3. Оптимизация лечения врожденных расщелин передней брюшной стенки у детей / В.Н. Грона, В.П. Перунский, С.В. Весёлый [и др.] // Украинський журнал хірургії. — 2008. — № 1. — С. 105–112.
4. Пути и методы решения проблемы висцероабдоминальной диспропорции в лечении больных с гастрошизисом / Н.С. Шейко, Н.Ю. Мельник, С.Н. Рыбась [и др.] // Хірургія дитячого віку. — 2010. — № 1. — С. 70–74.
5. Хирургическое лечение гастрошизиса в сочетании с атрезией и перфорацией тощей кишки у новорожденного / Д.А. Морозов, Ю.А. Филиппов, В.Ф. Горяинов [и др.] // Детская хирургия. — 2005. — № 1. — С. 54–55.
6. Ameh E.A. Ruptured exomphalos and gastroschisis: a retrospective analysis of morbidity and mortality in Nigerian children / E.A. Ameh, L.B. Chirdan // Pediatr. Surg. Int. — 2000. — Vol. 16. — P. 23–25.
7. Anterior abdominal wall defects and biliary obstruction / L. Teoh, C.K. Wong, H. Martin [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. — 2005. — Vol. 41. — P. 143–146.
8. David A.L. Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome / A. L. David, A. Tan, J. Curry // Prenat. Diagn. — 2008. — Vol. 28. — P. 633–644.
9. Delivery of gastroschisis patients before 37 weeks of gestation is associated with increased morbidities / H. Maramreddy, J. Fisher, M. Slim [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2009. — Vol. 44. — P. 1360–1366.
10. Fillingham A. Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis / A. Fillingham, J. Rankin // J. Prenat. Diagn. — 2008. — Vol. 28. — P. 1232–1237.

Висновки

При порівняльному аналізі результатів хірургічного лікування ГШ у новонароджених різних клінічних груп виявлено незаперечні позитивні переваги «хірургії перших хвилин» над традиційними методами лікування цієї вади.

При «хірургії перших хвилин» встановлено достовірно нижчі показники: тривалості операції ($38,96 \pm 2,36$ хв. проти $60,37 \pm 4,48$ хв. і $55,0 \pm 4,51$ хв. у I і II групах порівняння відповідно), кількості післяопераційних ускладнень (33,3% проти 74,1% і 65,4% у I і II групах порівняння) та частоти післяопераційної летальності (20,0% проти 62,9% і 61,5% у I і II групах порівняння).

У дітей, які вижили, в післяопераційному періоді констатовано меншу тривалість ШВЛ ($3,9 \pm 0,29$ доби проти $6,5 \pm 0,8$ доби і $6,1 \pm 0,34$ доби у I і II групах порівняння), більш ранні відновлення моторики шлунково-кишкового тракту: поява активної перистальтики кишок ($5,1 \pm 0,38$ доби проти $11,75 \pm 1,57$ доби і $12,7 \pm 1,23$ доби в I і II групах порівняння), відсутність стазу зі шлунка ($8,38 \pm 0,74$ доби проти $14,12 \pm 1,79$ доби і $16,3 \pm 2,96$ доби в I і II групах порівняння), самостійне відходження випорожнень ($6,0 \pm 0,67$ доби проти $11,87 \pm 1,43$ доби та $11,9 \pm 1,01$ доби в I і II групах порівняння) і введення часткового ($8,33 \pm 0,7$ доби проти $12,0 \pm 1,73$ доби та $12,4 \pm 1,54$ доби в I і II групах порівняння) та повного ентерального харчування ($18,76 \pm 0,73$ доби проти $22,5 \pm 1,54$ доби і $24,4 \pm 0,78$ у I і II групах порівняння). При цьому скоротився загальний ліжко-день ($25,47 \pm 1,47$ доби проти $29,4 \pm 3,25$ доби і $33,1 \pm 3,4$ доби в I і II групах порівняння відповідно).

11. Gastroschisis: early enteral feeds may improve outcome / M. Sharp, M. Bulsara, I. Gollow [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. — 2000. — Vol. 36. — P. 472–476.
12. Isolated liver and multivisceral transplantation for total parenteral nutrition-related end-stage liver disease / J.D. Nathan, J.A. Rudolph, S.A. Kocoshis [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2007. — Vol. 42. — P. 143–147.
13. Jager L.C. Factors determining outcome in gastroschisis: clinical experience over 18 years / L.C. Jager, H.A. Heij // Ped. Surg. Int. — 2007. — Vol. 23. — P. 731–736.
14. Lunzer H. Long-term follow-up of children with prenatally diagnosed omphalocele and gastroschisis / H. Lunzer, G. Menardi, C. Brezinka // J. Matern. Fetal. Med. — 2001. — Vol. 10. — P. 385–392.
15. Marven S. Contemporary postnatal surgical management strategies for congenital abdominal wall defects / S. Marven, A. Owen // Semin. Pediatr. Surg. — 2008. — Vol. 17. — P. 222–235.
16. Mode of delivery and neonatal survival of infants with gastroschisis in Australia and New Zealand / M.E. Abdel-Latif, S. Bolisetty, S. Abeywardana, [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2008. — Vol. 43. — P. 1685–1690.
17. Mode of delivery and neonatal survival of infants with isolated gastroschisis / H.M. Salihi, D. Emusu, Z.Y. Aliun, [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 104, № 4. — P. 678–683.
18. Outcomes in neonates with gastroschisis in U.S. Children's Hospitals / A.B. Lao, C. Larison, M.M. Garrison [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2010. — Vol. 27. — P. 97–101.
19. Postnatal outcome in gastroschisis: effect of birth weight and gestational age / P. Charlesworth, I. Njere, J. Allotey [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2007. — Vol. 42. — P. 815–818.
20. Sekabira J. Gastroschisis: a third world perspective / J. Sekabira, G.P. Hadley // Pediatr. Surg. Int. — 2009. — Vol. 25. — P. 327–329.

21. The outcome of gastroschisis after a prenatal diagnosis or a diagnosis only at birth. Recommendations for prenatal surveillance / T.E. Cohen-Overbeck, T.R. Hartmann, E.A. Stugers [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2008. — Vol. 139. — P. 21–27.
22. The significance of intrauterine growth restriction is different from prematurity for the outcome of infants with gastroschisis / P.S. Puligandla, A. Janvier, H. Flageole, [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2004. — Vol. 39. — P. 1200–1204.
23. Van Eijck F.C. The incidence and morbidity of adhesions after treatment of neonates with gastroschisis and omphalocele: a 30-year review / F.C. van Eijck, R.M. Wijnen, H. van Goor // J. Pediatr. Surg. — 2008. — Vol. 43. — P. 479–483.

Результаты «хирургии первых минут» при лечении гастрошизиса

А.К. Слепов, Н.И. Грасюкова, В.Л. Весельский

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

Цель — изучить непосредственные результаты «хирургии первых минут» при лечении гастрошизиса на основе сравнительного анализа с традиционными методами хирургической коррекции этого изъяна.

Пациенты и методы. Проанализированы истории болезни (n=87) и протоколы аутопсий (n=43) у 87 новорожденных детей с гастрошизисом у 1987–2013 гг. Из них 43 ребенка умерли без (n=4) или после операции (n=39). Новорожденные с гастрошизисом были разделены на три клинических группы в зависимости от проведения пренатальной диагностики и диспансеризации плода с гастрошизисом, способа родоразрешения и транспортировки, места, срока и характера хирургического лечения. Использованы следующие методы исследования: общеклинический, рентгенологический (обзорную рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта (пассаж, ирригографию — с использованием водорастворимых йодсодержащих веществ)); ультразвуковое исследование: органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиографию, нейросонографию, морфологический и гистологический методы (при аутопсии у умерших детей), статистический.

Результаты. При «хирургии первых минут» установлены достоверно ниже показатели: длительности операции, количества послеоперационных осложнений и частоты послеоперационной летальности. У выживших детей в послеоперационном периоде констатирована меньшая длительность искусственной вентиляции легких, более ранние возобновления моторики желудочно-кишечного тракта: появление активной перистальтики кишечника, отсутствие стаза из желудка, самостоятельное отхождение стула и введение частичного и полного энтерального питания. При этом сократился общий койко-день.

Выводы. При сравнительном анализе результатов хирургического лечения гастрошизиса у новорожденных разных клинических групп выявлены неопровержимые положительные преимущества «хирургии первых минут» над традиционными методами лечения этого изъяна.

Ключевые слова: гастрошизис, «хирургия первых минут», непосредственные результаты, новорожденные дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):18–23;doi10.15574/PP.2014.60.18

The results of the «first minutes surgery» in the treatment of gastroschisis

A.K. Slepov, N.I. Grasyukova, V.L. Veselskiy

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

Object- to examine the results of the «first minutes surgery» in the treatment of gastroschisis based on a comparative analysis with traditional methods of surgical correction of this defect.

Patients and methods. Analyzed the medical records (n = 87) and autopsy protocols (n = 43) in 87 newborns with gastroschisis for the period 1987–2013yy. The 43 children from them had died without (n = 4), or after surgery (n = 39). Newborns with gastroschisis were divided into three clinical groups depending to the prenatal diagnosis conduction and clinical examination of the fetus with gastroschisis, mode of delivery and transportation, location, period and nature of surgical treatment. There are used the following methods: clinical, radiological (plain radiography of the chest and abdomen, radiographic contrast study of the gastrointestinal tract (passage, irrigography -with the use of water-soluble iodinated substances)); ultrasonographic examination: of abdominal cavity and retroperitoneal space, echocardiography, neurosonography, morphological and histological methods (during the autopsy of died children) and statistical.

Results. During the «first minute surgery» were established the significantly lower rates, such as: duration of the operation, the number of postoperative complications and postoperative mortality rate. In the postoperative period of survived children is pronounced shorter duration of mechanical ventilation, earlier resumption of motility of the gastrointestinal tract: the appearance of an active intestinal peristalsis, lack of gastric stasis, self-discharge of the feces and the introduction of partial and full enteral nutrition. At the same time the overall hospital stay was reduced.

Conclusions. During the comparative analysis of the results of surgical treatment of gastroschisis in newborn infants of the different clinical groups were revealed irrefutable positive benefits of the «first minutes surgery» over the traditional methods of treatment of this defect.

Key words: gastroschisis, «first minutes surgery» immediate results, newborns.

Сведения об авторах:

Слепов Алексей Константинович — д.мед.н., проф., зав. отделения хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483 92 39.

Грасюкова Наталья Ивановна — детский хирург Областной детской клинической больницы г. Николаев. Тел. +38 050-684-55-73.

Весельский Виктор Леонидович — к.мед.н., помощник Президента Национальной академии медицинских наук Украины.

Статья поступила в редакцию 10.10.2014 г.

УДК 618.36:575.191-036

К.Л. Корнєєва¹, Р.Р. Родрігес¹, С.В. Ральченко², О.В. Вакуленко²,
Л.В. Манжула³, В.Т. Мельник⁴, О.Ю. Верещак⁴, М.Ю. Оболенська¹

Експресія генів, які кодують ензими ключових реакцій фолатзалежного метаболізму, у плаценті людини в першому і третьому триместрах неускладненої вагітності

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ, Україна

² Національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

³ Пологовий будинок № 3, м. Київ, Україна

⁴ Ірпінський пологовий будинок, м. Ірпінь, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):24–30;doi10.15574/PP.2014.60.24

Вступ. Фолатзалежний метаболізм одноуглецевих фрагментів — це метаболічна мережа взаємозалежних реакцій, відповідальних за базові біологічні процеси в клітині: розвиток і поділ, регуляцію експресії генів шляхом метилювання. Нещодавніми дослідженнями встановлено залежність перебігу вагітності і здоров'я матері й плода від функціонування цієї системи.

Мета — визначити експресію генів цієї системи, відповідальних за синтез попередників нуклеїнових кислот і, відповідно, за проліферацію; експресію генів, відповідальних за синтез внутрішньоклітинних переносників енергії, а також за синтез метіоніну і залежні від нього процеси метилювання; надати кількісну характеристику експресії зазначених генів на рівні РНК у плацентах першого і третього триместрів вагітності.

Методи. У роботі використано метод полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Порівняно з ранніми етапами вагітності в зрілій плаценті виявлено триразове зниження вмісту РНК, які кодують останні стадії синтезу пуринів і синтезу метіоніну. Реакції попередніх фолатзалежних етапів синтезу пуринів і метилювання цитидинмонофосфату в процесі синтезу тимідилату майже не змінюються наприкінці вагітності порівняно з першим триместром.

Висновки. Ці результати можуть слугувати вихідними кількісними даними для оцінки змін, які відбуваються в системі фолатзалежного метаболізму одноуглецевих фрагментів за умов патології та протягом усього перебігу вагітності.

Ключові слова: фолатзалежний метаболізм одноуглецевих фрагментів, експресія генів, неускладнена вагітність.

Вступ

Фолатзалежний метаболізм одноуглецевих фрагментів (ФЗМОФ) — це метаболічна мережа взаємозалежних реакцій, в яких похідні фолієвої кислоти виконують роль кофакторів і донорів метильних груп [17, 27, 38, 39, 42]. Одноуглецеві фрагменти фолатів необхідні для синтезу пуринів і тимідилату *de novo*, а також для реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Після реакції приєднання аденозилу метіонін перетворюється на S-аденозилметіонін (SAM), донор метильної групи для переважної більшості реакцій метилювання, включаючи метилювання РНК, цитозину в CpG-острівцях ДНК, білків, у тому числі гістонів, нейротрансмітерів, фосфоліпідів та інших малих молекул [36]. Деметильоване похідне SAM — гомоцистеїн, тіоловмісна амінокислота, від якої метіоніновий цикл розгалужується. Близько половини гомоцистеїну відновлюється до метіоніну реметилюванням. Інша половина безповоротно конвертується шляхом транссульфування до цистеїну [15, 29, 40] (рис. 1). Рівні цистеїну в клітині належно збалансовані, оскільки його має бути достатньо для синтезу білка, утворення глутатіону, біосинтезу коензиму А і таурину [25, 37]. Водночас, концентрація цистеїну має зберігатися в межах, нижчих за поріг цитотоксичності, через схильність цистеїну до самоокислення і здатність викликати оксидесрес [18]. Таким чином, фолатзалежні реакції необхідні для підтримання життєво важливих функцій, а саме проліферації і експресії генів, мітохондріальної трансляції та утворення молекул-переносників енергії, переважної більшості реакцій метилювання тощо [17, 27, 42].

Порушення у ФЗМОФ асоціюються з кількома поширеними захворюваннями і вадами розвитку, включаючи різноманітні ускладнення вагітності, такі як внутрішньоутробна затримка росту, передчасна або ембріональна загибель плода, вроджені дефекти, пов'язані з формуванням нервового гребеня, прееклампсія, дефекти нервової трубки тощо [7, 16, 38]. Плацента людини та її фолатзалежний одноуглецевий метаболізм відіграють істотну роль у патогенезі ускладнень вагітності і вроджених дефектів плода [7, 16, 22, 35]. Наші попередні дослідження плаценти людини від вагітних із прееклампсією виявили підвищений рівень гомоцистеїну, його знижене реметилювання, дефіцит фолатів і зниження рівня глутатіону [35]. Ми показали активацію шляху транссульфування і апоптозу разом зі зниженням проліферації в експлантах плаценти, культивованих у присутності гомоцистеїну [1, 31]. За допомогою математичної моделі метаболічних потоків у системі фолатзалежних реакцій ми передбачили, що найбільш уразливими ланками в системі є реакції самого фолатного циклу і синтезу нуклеотидів, інозину і тимідин монофосфату, тоді як найбільш стабільними є реакції синтезу глутатіону і таурину [3].

Молекулярні механізми розладів у вищезгаданих процесах у преекламптичних плацентах і під впливом гомоцистеїну, а також вірогідність наших біоінформативних передбачень потребують експериментального з'ясування, передусім ми вирішили визначити, як змінюється в плаценті людини експресія ключових ферментів, які каталізують метаболічні реакції синтезу попередників нуклеїнових кислот і метіоніну протягом фізіологічного перебігу

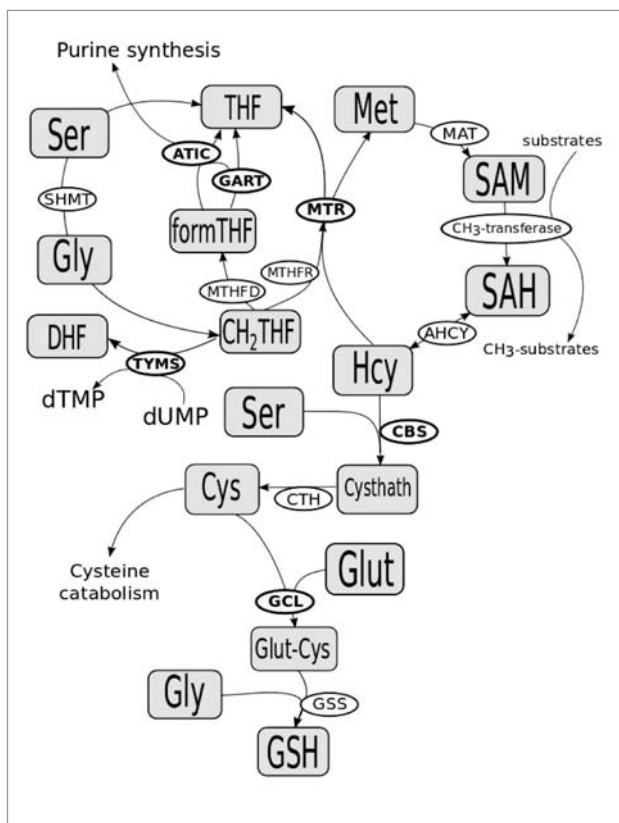


Рис. 1. Схема фолатзалежного метаболізму одновуглецевих фрагментів у плаценті людини

Примітки. Ензими (в овалах): ATIC – фосфорибозиламіноімідазол-карбоксамідформілтрансфераза, 2.1.2.3; CBS – цистатіонін β-синтаза 4.2.1.22; CDO – цистеїн діоксигеназа, 1.13.11.20; CTH – цистатіонін γ-ліаза, 4.4.1.1; GCL – глутамат-цистеїн ліаза, 6.3.2.2; GSS – глутатіон синтаза, 6.3.2.3; HTDH – гіпотаурин дегідрогеназа, 1.8.1.3; MAT – метіонінаденозилтрансфераза, 2.5.1.6; Met-trans – метилтрансферази, MTR – метилтетрагідрофолат редуктаза, 2.1.1.13; MTHFD – метилтетрагідрофолат циклогідролаза, 3.5.4.9 і метилтетрагідрофолат дегідрогеназа, 1.5.1.5 (ензим з 2 активностями); MTHFR – метилтетрагідрофолат редуктаза, 1.5.1.20; GART – фосфорибозилгліцинамідформілтрансфераза, 2.1.2.2; CSAD – сульфонілаланіндекарбоксілаза, 4.1.1.29; АНСУ – аденозилгомоцистеїназа, 3.3.1.1; SHMT – гліцингідроксиметилтрансфераза, 2.1.2.1; TYMS – тимідилат синтаза, 2.1.1.45.

Метаболіти (квадрати): formTHF – N10-формилтетрагідрофолат, CH2THF – N5, N10-метилтетрагідрофолат, Cys – цистеїн, Cystath – цистатіонін, DHF – дигідрофолат, GAR – гліцинамідрибонуклеотид, Glut – глутамат, Glut-Cys – γ-глутаміл-цистеїн, Gly – гліцин, GSH – глутатіон, Hcy – гомоцистеїн, НурТаур – гіпотаурин, Met – метіонін, SAH – S-аденозилгомоцистеїн, SAM – S-аденозилметіонін, Ser – серин, SulfAla – сульфонілаланін, Taurine – таурин, THF – тетрагідрофолат.

вагітності. Хоча роль плаценти і порушення фолатзалежного метаболізму в патогенезі ряду ускладнень вагітності загально визнано, досі відомості щодо експресії ферментів цього важливого метаболічного циклу залишаються мало відомими, на відміну від значно краще вивчених реакцій у печінці [2, 13, 31].

Мета роботи – вивчити абсолютну кількість мРНК, які кодують ферменти ФЗМОФ у плаценті людини в першому і третьому триместрі неускладненої вагітності.

Ці результати можуть бути використані для розуміння регуляції експресії генів у плаценті, що розвивається, а також у плаценті при вагітності з ускладненнями. Вони можуть бути корисними для реконструкції більш досконалої моделі ФЗМОФ і пов'язаних процесів і слугуватимуть базовими даними для подальших досліджень.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося відповідно до Гельсінкської декларації. Комітет з етики Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України затвердив протокол дослідження і використання тканин людини. Письмова інформована згода була отримана від усіх жінок, зразки плацент яких використовувалися в дослідженні. Зразки зрілих плацент були зібрані в районному пологовому будинку № 3 (м. Київ, Україна). Плацентарні тканини після абортного переривання вагітності протягом 5–7 тижнів гестації були отримані в Ірпінському пологовому будинку (м. Ірпінь, Україна). Для дослідження відбиралися тільки зразки з неускладненою вагітністю. Кожен зразок супроводжувався особистою анкетой, яка включала дані щодо способу життя жінки, вживання алкоголю, куріння, дієти і професійних ризиків. Інформація про загальні клінічні показники матерів та про стан здоров'я новонародженого бралася з медичних карток. Зразки тканини збиралися відразу після абортів та пологів, промивалися холодним стерильним 0,9% розчином NaCl, заморожувалися в рідкому азоті і зберігалися при –70°C до подальшої обробки. Зразки зрілої плаценти (бл. 20 г) відбиралися з центральної частини органу через усі шари.

Загальна РНК виділялася за допомогою реагенту Trizol (Неоген, Україна) відповідно до рекомендацій виробника. Вихід і якість РНК оцінювалися за допомогою спектрофотометрії на пристрої NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США) з урахуванням коефіцієнтів 260/280 і 260/230 і за допомогою електрофорезу в агарозному гелі.

Абсолютна кількість РНК визначалася за допомогою реакцій зворотної транскрипції та ланцюгової полімеризації (ЗТ-ПЛР) в реальному часі на приладі CFX96 Real-Time PCR System Detection Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories Ltd., США) з використанням відповідних кривих ампліфікації стандартів, тобто кДНК відповідних фрагментів РНК, які попередньо синтезувалися в достатній кількості для точного спектрофотометричного визначення їх концентрації. З тотальної РНК із кожного зразка синтезувалися кДНК методом зворотної транскрипції за допомогою набору реактивів First Strand cDNA Synthesis Kit (# K1612, Thermo Scientific, США) відповідно до протоколу виробника, а саме 5 мкг РНК у 50 мкл стандартної суміші, що містять випадкові гексамерні праймери і зворотну транскриптазу M-MuLV (Thermo Scientific, США) інкубувалися протягом 5 хв. при 25°C, 60 хв. при 37°C і 5 хв. при 70°C. Після цього розчин кДНК аліквотувався і зберігався при –20°C.

Реакційна суміш для ЗТ-ПЛР загальним об'ємом 25 мкл містила 2 мкл розчину кДНК, 10 мкл 2,5 х буферу з SYBR® Green I (Syntol, Росія, кат.номер M-427) і 10 пікомоль кожного праймера. Режим термоциклера складався з початкової денатурації 3 хв. при 95°C, 40 циклів по 10 с при 95°C, 20 с при 60°C для всіх генів, окрім MTR – 55,5°C і GART 58°C, і 30 с при 72°C. Остаточна полімеризація – при 72°C протягом 1,5 хв. Специфічність ампліфікації контролювалася за допомогою кривої плавлення в діапазоні 55–95°C з кроком 0,5°C і гелелектрофорезу ампліфікованого продукту.

Аналіз даних проводився за допомогою програмного забезпечення Bio-Rad CFX-manager (Bio-Rad, США) і LibreOffice Calc (Document Foundation, Німеччина). Кількість копій кожного транскрипту на 1 нг загальної РНК розраховувалася за допомогою стандартних кривих і наводилася як середнє арифметичне значення з помилкою середнього арифметичного. Стандартні криві для кількісного визначення кожного транскрипту отримувалися з використанням 10-кратних розведень ампліконів

Таблиця 1

Праймери, використані для полімеразної ланцюгової реакції, та характеристики ампліконів

Скорочення гена/ RefSeq мРНК	Опис гена	Праймери	Позиція амплікона на мРНК, п.н.	Рестрикційний аналіз амплікона	
				Рестриктаза	Фрагменти, п.н.
GARS-AIRS-GART/ NM_175085.2	Гліцинамідрибонуклеотид синтетаза-аміноімідазолрибонуклеотид синтетаза – фосфорибозилгліцинамід формілтрансфераза	f 5'-CAAGGCCAGTCTGAAATCCT-3' r 5'-AGCGGCTCATGCCTATAATC-3'	1843-1925	SmlI	24, 58
GARS/ NM_001136005.1	Гліцинамідрибонуклеотид синтетаза (монофункціональна)	f 5'-GCAAAGAGCAAAGAAGAG-3' r 5'-TGAAACACAGACACGACA-3'	616-745	Rsa I	32, 98
ATIC/ NM_004044	Фосфорибозиламіноімідазол-карбоксамідформілтрансфераза	f 5'-GGCATTCACTCATACGGCACAA-3' r 5'-ATCCAGGGGCTCCATTTA-3'	718-896	Pvu II	124, 55
TYMS/ NM_001071	Тимідилатсинтаза	f 5'-CAACCTGACGACAGAAGAA-3' r 5'-GCTCACTGTTCCACACATAGA-3'	649-761	Bgl II	46, 104
MTR/ NM_000254.2	5'-Метилтетрагідрофолат-гомоцистеїнметилтрансфераза	f 5'-GCAACAAGCCTCAAACCTCAACCA-3' r 5'-TTCCCTCCCTTCTTCTTCGCTT-3'	5456-5635	Hinf I	133, 12, 35
CBS/ NM_000071.2	Цистатіонін β-синтаза	f 5'-CCCAATTCTCACATCCTAGAC-3' r 5'-GACACTTCTCCTTCAGCTTC-3'	888-1063	PstI	83, 92

Таблиця 2

Абсолютна і відносна кількість РНК у першому і третьому триместрах вагітності

РНК	Копії/нгтотальної РНК		Порівняння I триместр/III триместр	
	I триместр	III триместр	значення p	співвідношення, I/III триместр
GARS-AIRS-GART	21,0±5,73	17,2±3,68	0,340	1,2±0,42
GARS	91,3±12,49	32,4±4,78	0,006	2,8±0,56
ATIC	320,0±37,74	117,0±30,60	0,004	2,7±0,78
TYMS	23,7±6,34	33,2±11,03	0,242	0,7±0,31
MTR	85,3±15,23	28,9±5,23	0,017	2,9±0,75
CBS	14,9±2,31	5,0±1,21	0,003	3,0±0,86

(ПЛР-продуктів) відповідних кДНК у діапазоні від 1 фмоля до 0,001 амоля в 25 мкл ПЛР-суміші. Амплікони кДНК для стандартизації напрацьовувалися в 150 мкл ПЛР суміші, очищувалися за допомогою набору реактивів GeneJET PCR purification kit (Thermo Scientific, США), а їх концентрація визначалася на спектрофотометрі. Специфічність ампліконів контролювалася за допомогою рестрикційного аналізу (табл. 1). Ефективність ампліфікації – 90% для всіх пар праймерів.

Праймери для кожної кДНК підбиралися з використанням онлайн-програми PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, Inc., США), їх специфічність перевірялася онлайн-інструментом BLAST (NCBI, США). Праймери синтезувалися в ІМБГ НАН Україна (м. Київ, Україна) і Syntol (м. Москва, Росія). Для того, щоб уникнути ампліфікації фрагменту геномної ДНК, праймери підбиралися таким чином, щоб прямиий або зворотний праймери перекривали ділянку ДНК на стику двох екзонів. Негативний контроль, що містить дистильовану воду замість кДНК, завжди ставили одночасно з пробами в тій самій плашці.

Результати дослідження та їх обговорення

GART, ATIC і TYMS мРНК

Фолатні кофактори надають вуглецеві фрагменти для реакції синтезу *de novo* пуринів і тимідилату, а саме пуринового кільця інозин монофосфату (ІМФ), який передусе утворенню аденинових і гуанінових нуклеотидів, і для синтезу дезокситимідин монофосфату (dTMP) через метилування дезоксиуридину монофосфату (dUMP).

De novo біосинтез пуринів відбувається протягом 10 послідовних реакцій, які каталізують шість ферментів, що функціонують у складі цитоплазматичного мультиензимного комплексу, пуриносоми, під час періоду клітинного циклу G1 [27] (рис. 2). GART і ATIC мРНК кодуєть, відповідно, ензиматичні активності GART (EC 2.1.2.211) і ATIC (EC 2.1.2.3, 3.5.4.10) двох багатофункціональних протеїнів, що каталізують третю і дев'яту реакцію синтезу ІМФ. Вони надають, відповідно, другий та восьмий атоми вуглецю пуринового кільця від формільної групи 10-формілтетрагідрофолату [17, 27].

Ензиматична активність GART є однією з трьох видів активності, кодованих *GARS-AIRS-GART* мРНК, що транслюється у трифункціональний фермент біосинтезу пуринів аденозин-3, який має, крім ензиматичної активності GART, додаткові активності гліцинамідрибонуклеотид синтетази (GARS) і аміноімідазолрибонуклеотид синтетази (AIRS) активність [4, 9, 12].

Кількість транскриптів *GARS-AIRS-GART* істотно не змінюється від першого триместру до кінця вагітності (табл. 2). Слід зазначити, що ген людини *GARS-AIRS-GART* може кодувати не тільки трифункціональний білок вагою 110 кДа, а також монофункціональний GARS білок вагою 50 кДа. Цей вкорочений з С-кінця ензим GARS утворюється шляхом альтернативного сплайсингу по сайту поліаденілювання, який міститься на інтроні між останнім екзоном *GARS* і першим екзоном *AIRS* [41]. Ми розробили праймери спеціально для послідовності *GARS* і показали, що кількість транскриптів *GARS* більш ніж

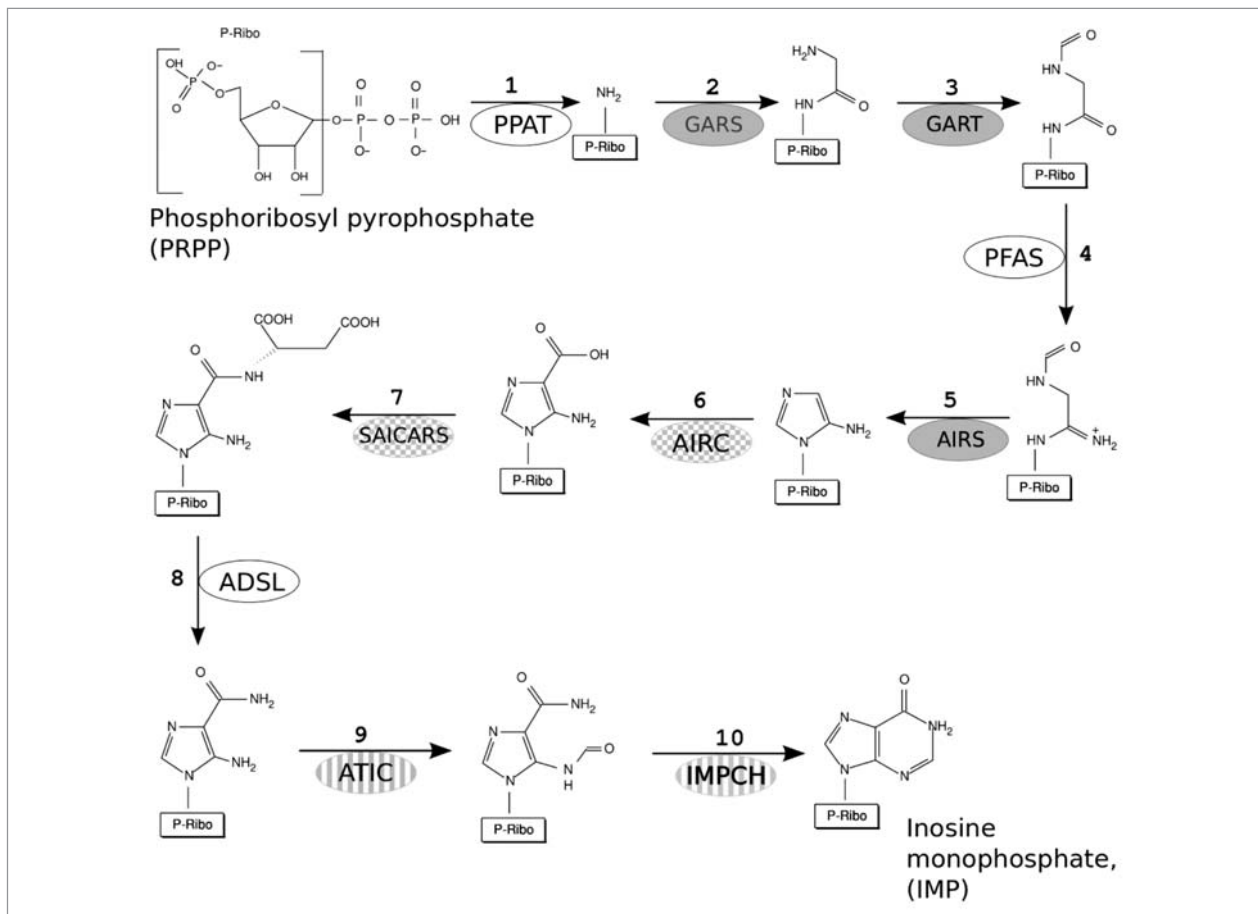


Рис. 2. Послідовність реакцій біосинтезу пуринових нуклеотидів *de novo* (адаптовано з [27])

Примітки: ферменти, які кодуються одним геном, позначені овалами з однаковим заповненням. Скорочення назв ферментів: 1. PPAT, фосфорибозилпірофосфатамідоотрансфераза; 2. GARS, гліцинамідрибонуклеотид синтетаза (GARS-AIRS-GART ген); 3. GART, фосфорибозилгліцинамідформілтрансфераза (GARS-AIRS-GART ген); 4. PFAS, фосфорибозилгліцинамід синтаза; 5. AIRS, аміноімідазолрибонуклеотид синтетаза (GARS-AIRS-GART ген); 6. AIRC, 5-(карбоксаміно)імідазолрибонуклеотид синтаза (PAICS ген); 7. SAICARS, сукциніл аміноімідазол карбоксамідрибонуклеотид синтетаза (PAICS ген); 8. ADSL, аденозилсукцилатліаза; 9. ATIC, фосфорибозиламіноімідазол карбокси амідформілтрансфераза (ATIC ген); 10. IMPCH, інозинмонофосфатциклодідралаза (ATIC ген).

у чотири рази перевищує кількість транскриптів *GARS-AIRS-GART* (табл. 2). Це означає, що в зразках із першого триместру 80% транскриптів *GARS* представлено монофункціональними РНК і лише близько 20% належать до РНК повної довжини. Кількість коротких транскриптів *GARS* різко зменшується наприкінці вагітності і дорівнює кількості транскриптів повної довжини (табл. 2).

Окремі *GARS* і *GARS-AIRS-GART* мРНК і білки виявлені в печінці людини і птахів, у Т-клітинах миші і у дрозофілі [12, 28, 30]. Обидві ізоформи наявні в мозочку людини протягом перинатального періоду, але вони зникають незабаром після народження [41]. Їх присутність у плаценті людини і зміни в експресії спостерігаються вперше. Роль монофункціонального *GARS* ще не встановлена. Припускаємо, що йому належить важлива роль у регуляції біосинтезу нуклеотидів в ембріональний період розвитку через його суттєве зниження наприкінці вагітності, синхронне із завершальним ферментом синтезу пуринового кільця.

мРНК *ATIC* представлено однією ізоформою 2,0 кб мРНК у різних тканинах, включаючи плаценту [10], яка кодує формілтрансферазну активність біфункціонального ензиму шляху синтезу пуринів PURH (амінокислотні залишки 199–592 у послідовності білка). ІМФ-циклодідралазна активність іншого домену цього білка (залишки 1–198) завершує синтез кінцевого продукту шляху,

ІМФ, і каталізує внутрішньомолекулярну циклізацію [8] (рис. 2).

Кількість *ATIC* РНК істотно більша, ніж *GARS-AIRS-GART* РНК як у першому, так і в третьому періодах вагітності (табл. 2). Зважаючи на те, що всі реакції синтезу пуринового кільця мають бути координованими, велика різниця у вмісті *GARS-AIRS-GART* і *ATIC* РНК може бути частково пояснена специфічними характеристиками обох ферментів. Трифункціональний ензим пуринового біосинтезу аденозин-3 діє як мономер [12], тоді як трансформілазна активність *AICART* потребує димеризації [21]. Число обертів ензиму біосинтезу пуринового кільця PURH ($2,9 \pm 0,4 \text{ c}^{-1}$) [8], принаймні в два рази менше, ніж в ензиму аденозин-3 ($6,3\text{--}8,6 \text{ c}^{-1}$) [9]. Ці специфічні характеристики обох ферментів можуть частково пояснити різницю в кількості їх транскриптів.

Під час вагітності кількість РНК *ATIC* зменшується майже в три рази (табл. 2). Оскільки ензим PURH завершує синтез пуринового кільця, вміст його РНК у тотальній РНК може відігравати вирішальну роль в ефективності біосинтезу пуринів *de novo*. Ми припускаємо, що істотне зниження кількості РНК як *ATIC*, так і *GARS* наприкінці вагітності робить істотний внесок у загальний спад *de novo* синтезу нуклеотидів метаболізму [6, 41], на відміну від шляху використання нуклеотидів для синтезу нових нуклеотидів (*salvage pathway*), який є основним

постачальником пуринів у диференційованих клітинах ссавців [1, 33].

Наразі є зовсім небагато даних про регуляторні механізми експресії генів *GARS*, *GARS-AIRS-GART* і *ATIC* взагалі і в плаценті людини зокрема. Ці питання та інтригуюча роль *GARS* протягом перебігу вагітності ще не вирішені.

РНК *TUYS* кодує тимідилатсинтазу (*TUYS*, EC: 2.1.1.45), яка використовує 5,10-метилентГФ як донор одновуглецевих фрагментів і джерело відновлювальних еквівалентів для перетворення дезоксиуридину монофосфату в дезокситимідилату монофосфат. Як і ферменти пуринового синтезу *de novo*, *TUYS* функціонує в складі мультиензимного комплексу. *TUYS* та пов'язані з ним ферменти (*SHMT*, *DHFR*) присутні в цитоплазмі у фазі G1, але переміщуються в ядро, коли клітина переходить в S-фазу, і локалізуються на виделці реплікації [27]. Активність *TUYS* критична для розвитку ембріона, оскільки ембріональні клітини внутрішньої маси за відсутності цього ферменту не можуть імплантуватися в ендометрій, і відбувається зрив вагітності [20]. Відомостей щодо експресії *TUYS* в плаценті людини протягом вагітності ми не знайшли в науковій літературі.

Рівень *TUYS* РНК у зразках плаценти істотно не змінюється наприкінці вагітності порівняно з першим триместром. Стабільність рівня експресії РНК, що відповідає за синтез тимідилату, на тлі очевидного спаду РНК *ATIC*, ставить питання про координацію в ході вагітності шляхів синтезу, пуринових і піримідинових нуклеотидів.

MTR і *CBS* мРНК

MTR і *CBS* мРНК кодують, відповідно, мультидоменну кобаламінзалежну метіонінсинтазу (*MTR*, EC: 2.1.1.13) і цистатіонін β-синтазу (*CBS*, EC: 4.2.1.22). Обидвоє використовують один і той же субстрат, гомоцистеїн. *MTR* каталізує необоротну передачу метильної групи від 5'-метилтетрагідрофолату до гомоцистеїну з утворенням тетрагідрофолату (ТГФ) і метіоніну. Це єдиний фермент, який метаболізує 5'-метилтетрагідрофолат ссавців із регенерацією активного кофактора ТГФ для інших фолатзалежних реакцій, у тому числі для синтезу ІМФ і ТМФ [17].

CBS «відкриває» шлях транссульфування (рис. 1). Вона каталізує β-заміщення гідроксильної групи серину гомоцистеїном і утворює тіофір цистатіонін із виділенням води [40]. Подальше розщеплення цистатіоніну цистатіонін γ-ліазою (СТН; EC 4.4.1.1) перетворює вуглецевий ланцюг і азот метіоніну/гомоцистеїну, відповідно, в α-кетобутират, що після кількох перетворень у мітохондріях входить до циклу лимонної кислоти, і аміак, який виводиться з організму з сечею. Атом сірки від гомоцистеїну передається цистеїну [29, 37, 40] (рис. 1). Регулювання метаболічного потоку через конкуруючі шляхи трансметилування і транссульфування докладно описане на посттрансляційному рівні за участі S-аденозилметіоніну, продукту метіонінового циклу [14, 15]. Наразі нам невідомо про результати досліджень із регуляції експресії цих ферментів у плаценті людини на етапі транскрипції і посттранскрипційних змін.

MTR і *CBS* РНК суттєво різняться між собою за вмістом у тотальній РНК. Концентрація РНК *MTR* перевищує концентрацію РНК *CBS* більш ніж у п'ять разів як у першому, так і в третьому триместрах вагітності. Водночас, рівень обох РНК знижується в три рази в зрілій плаценті порівняно зі зразками з першого триместру. Співвідношення між ними зберігається на сталому рівні в зазначені строки дослідження (табл. 2). Наші попередні експерименти зі зразками зрілої плаценти виявили в них

експресію *CBS* і її каталітичну активність, а також експресію цистатіонін γ-ліази на рівні мРНК [31]. *MTR* експресується в усіх органах людини, з плацентою включно.

Потенційні наслідки, які випливають із цього загального зниження рівнів РНК *MTR* і *CBS* пов'язані передусім зі зменшенням кількості S-аденозилметіоніну (*SAM*), який зв'язує метіонін із переважною більшістю реакцій трансметилування, синтезом поліамінів, реутилізацією самого метіоніну і транссульфуванням [34]. Зниження рівня *CBS* РНК у зрілій плаценті частково відображає наслідки зниження рівня РНК *MTR*. Відповідно до інших джерел, у третьому триместрі вагітності зменшується також синтез поліамінів (спермидину і сперміну), необхідних для підтримки проліферації [32]. Дані про метилування ДНК протягом вагітності недостатні, хоча відомо, що метилування ДНК у плаценті людини більш мінливе порівняно з іншими тканинами. Воно відображає зміни в середовищах усередині матки і поза нею і запропоновано в якості певного маркера стану цих середовищ. Метилування ДНК у плаценті відіграє критичну функціональну роль у розвитку плода, а також впливає на життя в постнатальному періоді і заслуговує на більш ретельне дослідження [11, 23, 24, 26]. Здатність протистояти оксидативному стресу також може змінюватися на пізніх строках вагітності через зменшення рівня експресії *MTR*. Відомо, що *MTR* чутлива до інактивації активними формами кисню і впливає на регулювання клітинного метаболізму в цілому залежно від стану окислювально-відновного балансу [5]. Оскільки спектр функцій, що виконують *MTR* і *CBS*, досить широкий, то перелік можливих наслідків зниження їх експресії можна продовжувати, але всі передбачення потребують експериментальної перевірки. Постійне співвідношення між обома РНК протягом фізіологічної вагітності має велике значення, оскільки це може гарантувати координацію дій обох ензимів.

Висновки

Підсумовуючи вищесказане, у цьому дослідженні ми одночасно вимірювали абсолютну кількість мРНК біосинтетичних ферментів ФЗМОФ (*GART*, *ATIC* і *MTR*) і початкового етапу шляху транссульфування в плаценті людини першого і третього триместрів неускладненої вагітності. Отримані результати показують взаємозв'язок між різними гілками фолатзалежного метаболізму на рівні претрансляційної експресії генів і опосередковано вказують на рівні білка. Ми не вважаємо, що існує повна кореляція між мРНК і рівнем білка, хоча вони корелюють краще, ніж вважалося раніше [19]. Тим більш складним і менш прямим є зв'язок між експресією генів і каталітичною активністю ферментів, оскільки остання залежить не тільки від рівня білка, але й від багатьох різних факторів, таких як клітинна компартменталізація, взаємодія ферменту із субстратами, наявності аллостеричних ефекторів та інших агентів; також каталітична активність залежить від наявності характерних поживних речовин і вітамінів, що є кофакторами ферментів, і ефективності їх транспорту. Значною мірою активність ферментів залежить від тканинної специфічності. Однак дослідження експресії генів на рівні РНК дає базисні дані щодо процесу і спрямовує більш детальні подальші дослідження. Наше дослідження поставило питання про роль монофункціональної РНК *GARS* та її білка, корегуляції різних етапів біосинтезу пуринового кільця і балансу між синтезом пуринів і тимідилату. Усі ці питання планується вирішити в майбутніх дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

- Вплив гомоцистеїну на структуру та функції трофобласта плаценти людини / О.П. Марценюк, К.Л. Романець, М.Ю. Оболенська, Б. Хупертц // Український біохімічний журнал. — 2009. — Т. 81, № 5. — С. 40—49.
- Оболенська М.Ю. Фолатзалежні процеси у плаценті людини: експресія генів, амінотіоли, проліферація і апоптоз / М.Ю. Оболенська, Р.Р. Родрігес, О.П. Марценюк // Український біохімічний журнал. — 2011. — Т. 83, № 1. — С. 5—17.
- Родрігес Р.Р. Стехіометрична модель фолатзалежного метаболізму одновуглецевих груп у плаценті людини / Р.Р. Родрігес, І.С. Лущик, М.Ю. Оболенська // Український біохімічний журнал. — 2012. — Т. 84, № 4. — С. 20—31.
- A multifunctional protein possessing glycinamide ribonucleotide synthetase, glycinamide ribonucleotide transformylase, and aminoimidazole ribonucleotide synthetase activities in de novo purine biosynthesis / S.C. Daubner, J.L. Schrimsher, F.J. Schendel [et al.] // *Biochemistry*. — 2012. — Vol. 24, № 25. — P. 7059—7062.
- Age-dependent decrease and alternative splicing of methionine synthase mRNA in human cerebral cortex and an accelerated decrease in autism / C.R. Muratore, N.W. Hodgson, M.S. Trivedi [et al.] // *PLoS one*. — 2013. — Vol. 8, № 2. — P. 1—15.
- Alexiou M. Purine utilisation, de novo synthesis and degradation in mouse preimplantation embryos / M. Alexiou, H.J. Leese // *Development*. — 1992. — Vol. 114. — P. 185—192.
- Blom H.J. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects / H.J. Blom, Y. Smulders // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2011. — Vol. 34. — P. 75—81.
- Bulock K.G. The kinetic mechanism of the human bifunctional enzyme ATIC (5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleotide transformylase/inosine 5'-monophosphate cyclohydrolase). A surprising lack of substrate channeling / K.G. Bulock, G.P. Beardsley, K.S. Anderson // *J. of Biol. Chemistry*. — 2002. — Vol. 277, № 25. — P. 22168—22174.
- Caperelli C.A. The human glycinamide ribonucleotide transformylase domain: purification, characterization, and kinetic mechanism / C.A. Caperelli, E.L. Giroux // *Archives of biochemistry and biophysics*. — 1997. — Vol. 341, № 1. — P. 98—103.
- Characterization of molecularly cloned human 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase / T. Sugita, H. Aya, M. Ueno [et al.] // *J. Biochem.* — 1997. — Vol. 122, № 2. — P. 309—313.
- Constancia M. Resourceful imprinting / M. Constancia, G. Kelsey, W. Reik // *Nature*. — 2004. — Vol. 432, № 7013. — P. 53—57.
- De novo purine nucleotide biosynthesis: cloning of human and avian cDNAs encoding the trifunctional glycinamide ribonucleotide synthetase-aminoimidazole ribonucleotide synthetase-glycinamide ribonucleotide transformylase by functional complementation in *E. Coli* / J. Aimi, H. Qiu, J. Illiams [et al.] // *Nucl. Acids. Res.* — 1990. — Vol. 18 (22) — P. 6665—6672.
- Expression of folate transporters in human placenta and implications for homocysteine metabolism / N. Solanky, Requena A. Jimenez, S.W. D'Souza [et al.] // *Placenta*. — 2010. — Vol. 31. — P. 134—143.
- Finkelstein J.D. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals / J.D. Finkelstein // *Semin. Thromb Hemost.* — 2000. — Vol. 26, № 3. — P. 219—225.
- Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals / J.D. Finkelstein // *J. Nutr. Biochem.* — 1990. — Vol. 1, № 5. — P. 228—237.
- Folate and fetal programming: a play in epigenomics? / J.L. Gueant, F. Namour, R.M. Gueant-Rodriguez [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 24, № 6. — P. 279—289.
- Fox J.T. Folate-mediated one-carbon metabolism / J.T. Fox, P.J. Stover // *Vitam. Horm.* — 2008. — Vol. 79. — P. 1—44.
- Gabaldon M. Oxidation of cysteine and homocysteine by bovine albumin / M. Gabaldon // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2004. — Vol. 431, № 2. — P. 178—188.
- Global quantification of mammalian gene expression control / B. Schwanhauser, D. Busse, N. Li [et al.] // *Nature*. — 2011. — Vol. 473, № 7347. — P. 337—342.
- High resolution mapping and positional cloning of ENU-induced mutations in the R_w region of mouse chromosome 5 / Y.H. Ching, R.J. Munroe, J.L. Moran [et al.] // *BMC Genet.* — 2010. — Vol. 411. — P. 106.
- Human 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase/inosine 5'-monophosphate cyclohydrolase. A bifunctional protein requiring dimerization for transformylase activity but not for cyclohydrolase activity / J.M. Vergis, K.G. Bulock, K.G. Fleming, G.P. Beardsley // *J. of Biol. Chemistry*. — 2001. — Vol. 276, № 11. — P. 7727—7733.
- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / B. Huppertz // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51. — P. 970—975.
- Infant growth restriction is associated with distinct patterns of DNA methylation in human placentas / C.E. Banister, D.C. Koestler, M.A. Maccani [et al.] // *Epigenetics*. — 2011. — № 6. — P. 920—927.
- Koukoura O. DNA methylation in the human placenta and fetal growth (review) / O. Koukoura, S. Sifakis, D.A. Spandidos // *Mol. Med. Rep.* — 2012. — Vol. 5, № 4. — P. 883—889.
- Mammalian cysteine metabolism: new insights into regulation of cysteine metabolism / M.H. Stipanuk, J.E. Dominy, J.I. Lee, R.M. Coloso // *J. Nutr.* — 2006. — Vol. 136 (Suppl. 6). — P. 1652S—1659S.
- Model-based clustering of DNA methylation array data: a recursive-partitioning algorithm for high-dimensional data arising as a mixture of beta distributions / E.A. Houseman, B.C. Christensen, R.F. Yeh [et al.] // *BMC Bioinformatics*. — 2008. — № 9. — P. 365—380.
- Modeling cellular compartmentation in one-carbon metabolism / M. Scotti, L. Stella, E.J. Shearer, P.J. Stover // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 5, № 3. — P. 343—365.
- Mouse cDNAs encoding a trifunctional protein of de novo purine synthesis and a related single-domain glycinamide ribonucleotide synthetase / J.L. Kan, M. Jannatipour, S.M. Taylor, R.G. Moran // *Gene*. — 1993. — Vol. 137, № 2. — P. 195—202.
- Mudd S.H. Disorders of transsulfuration / S.H. Mudd, H.L. Levy // *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. — 1989. — Vol. 4. — P. 693—734.
- Multiple purine pathway enzyme activities are encoded at a single genetic locus in *Drosophila* / S. Henikoff, M.A. Keene, J.S. Sloan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 83. — P. 720—724.
- Placental markers of folate-related metabolism in preeclampsia / C. Mislanova, O. Martsenyuk, B. Huppertz, M. Obolenskaya // *Reproduction*. — 2011. — Vol. 142, № 3. — P. 467—476.
- Profiling gene expression in human placenta of different gestational ages: an OPRU Network and UW SCOR Study / A.M. Mikheev, T. Nabekura, A. Kaddoumi [et al.] // *Reprod. Sci.* — 2008. — Vol. 15, № 9. — P. 866—877.
- Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies / H. Arnholdt, F. Meisel, K. Fandrey, U. Lohrs // *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. — 1991. — Vol. 60 (6). — P. 365—372.
- Quantitation of cellular metabolic fluxes of methionine / T. Shlomi, J. Fan, B. Tang [et al.] // *Anal. Chem.* — 2014. — Vol. 86, № 3. — P. 1583—1591.
- Roberts J.M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / J.M. Roberts, C.A. Hubel // *Placenta*. — 2009. — Vol. 30 (Suppl. A). — P. 32—37.
- S-Adenosylmethionine and methylation / P.K. Chiang, R.K. Gordon, L.J. Ta [et al.] // *FASEBJ.* — 1996. — Vol. 10, № 4. — P. 471—480.
- Stipanuk M.H. Dealing with methionine/ homocysteine sulfur: cysteine metabolism to taurine and inorganic sulfur / M.H. Stipanuk, I. Ueki // *J. of Inherited Metabolic Disease*. — 2011. — Vol. 34. — P. 17—32.
- Stover P.J. One-carbon metabolism-genome interactions in folate-associated pathologies / P.J. Stover // *J. Nutr.* — 2009. — Vol. 139, № 12. — P. 2402—2405.
- Stover P.J. Trafficking of intracellular folates / P.J. Stover, M.S. Field // *Adv. Nutr.* — 2011. — Vol. 2, № 4. — P. 325—331.
- Tarver H. The conversion of methionine to cysteine: experiments with radioactive sulfur / H. Tarver, C.L.A. Schmidt // *J. of Biol. Chemistry*. — 1939. — Vol. 130. — P. 67—80.
- The human GARS-AIRS-GART gene encodes two proteins which are differentially expressed during human brain development and temporally overexpressed in cerebellum of individuals with Down syndrome / G. Brodsky, T. Barnes, J. Bleskan [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 1997. — Vol. 6, № 12. — P. 2043—2050.
- Tibbetts A.S. Compartmentalization of mammalian folate-mediated one-carbon metabolism / A.S. Tibbetts, D.R. Appling // *Annu. Rev. Nutr.* — 2010. — Vol. 30. — P. 57—81.

Экспрессия генов, кодирующих энзимы ключевых реакций фолатзависимого метаболизма, в плаценте человека в первом и третьем триместрах неосложненной беременности

К.Л. Корнеева¹, Р.Р. Родригес¹, С.В. Ральченко², А.В. Вакуленко², Л.В. Манжула³, В.Т. Мельник⁴, О.Ю. Верещак⁴, М.Ю. Оболенская¹

¹ Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев, Украина

² Национальный университет имени Тараса Шевченка, г. Киев, Украина

³ Родильный дом № 3, г. Киев, Украина

⁴ Ирпенский родильный дом, г. Ирпень, Украина

Введение. Фолатзависимый метаболизм одноуглеродных фрагментов — это метаболическая сеть взаимосвязанных реакций, ответственных за базовые биологические процессы в клетке: развитие и деление, регуляцию экспрессии генов посредством метилирования. Недавними исследованиями была установлена зависимость течения беременности и здоровья матери и плода от функционирования этой системы.

Цель — определить экспрессию генов этой системы, ответственных за синтез предшественников нуклеиновых кислот и, соответственно, за пролиферацию; экспрессию генов, ответственных за синтез внутриклеточных переносчиков энергии, а также за синтез метионина и зависящие от него процессы метилирования; представить количественную характеристику экспрессии указанных генов на уровне РНК в плацентах первого и третьего триместров беременности.

Метод. В работе использован метод полимеразной цепной реакции.

Результаты. По сравнению с ранними этапами беременности, в зрелой плаценте выявлено трехразовое снижение содержания РНК, кодирующих последние стадии синтеза пуринов и синтеза метионина. Реакции предыдущих фолатзависимых этапов синтеза пуринов и метилирования цитидинмонофосфата в процессе синтеза тимидилата почти не меняются в конце беременности по сравнению с первым триместром.

Выводы. Эти результаты могут служить исходными количественными данными для оценки изменений, происходящих в системе фолатзависимого метаболизма одноуглеродных фрагментов в условиях патологии и в течение всей беременности.

Ключевые слова: фолатзависимый метаболизм одноуглеродных фрагментов, экспрессия генов, неосложненная беременность.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):24–30;doi10.15574/PP.2014.60.24

The genes expression which is encoding enzyme key reactions of folate-dependent metabolism in human placenta in the first and third trimesters of uncomplicated pregnancy

K.L. Korneyeva¹, R.R. Rodrigues¹, S.V. Ralchenko², A.V. Vakulenko², L.V. Manzhula³, V.T. Melnik⁴, O.Yu. Vereshchak⁴, M.Yu. Obolenskaya¹

¹ Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

² Taras Shevchenko National University, Kiev, Ukraine

³ Maternity Hospital № 3, Kyiv, Ukraine

⁴ Irpin Maternity Hospital, Irpin, Ukraine

Introduction. Folate-dependent metabolism of one-carbon fragments- is a metabolic system of interconnected reactions responsible for basic biological processes in the cell: development and division, regulation of gene expression by means of methylation. According to the recent studies was found the course of pregnancy and the health of the mother and fetus due to the operation of this system.

Purpose — to determine the gene expression of this system responsible for the synthesis of nucleic acid precursors, and accordingly for the proliferation, the expression of genes responsible for the synthesis of the intracellular energy carriers, as well as for the synthesis of methionine and the dependent methylation processes; provide a quantitative characterization of the expression of presented genes at the level of RNA in the placentas of the first and the third trimesters of pregnancy.

Method. Polymerase chain reaction method was used in the work.

Results. In comparison with the early stages of pregnancy, in the mature placenta was found three-time reduction of RNA containing, encoding the last stage of the purines and methionine synthesis. The reactions of the previous folate-dependent stages of the purine synthesis and cytidine monophosphate methylation during

the process of thymidylate synthesis hardly changed at the end of pregnancy in comparison with the first trimester.

Conclusions. These results can be as a baseline quantitative data for evaluation of changes in the system of folate-dependent metabolism of one-carbon fragments in pathological conditions and during the all period of pregnancy.

Key words: folate-dependent metabolism of one-carbon fragments, gene expression, uncomplicated pregnancy.

Сведения об авторах:

Корнеева Катерина Леонидовна — аспирант Киевского национального университета им. Т. Шевченко. Адрес: г. Киев, просп. Акад. Глушкова, 2; тел. +38 (044) 522-39-92.

Родригес Руслан Рейнальдович — м.н.с Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150; тел. +38 (044) 526-11-69.

Ральченко Сергей Владимирович — студент Киевского национального университета им. Т. Шевченко. Адрес: г. Киев, просп. Акад. Глушкова, 2; тел. +38 (044) 522-39-92.

Вакуленко Александра Васильевна — студентка Киевского национального университета им. Т. Шевченко. Адрес: г. Киев, просп. Акад. Глушкова, 2; тел. тел. +38 (044) 522-39-95.

Манжула Людмила Васильевна — к.мед.н, зав. родового отделения Родильного дома №3. Адрес: г. Киев, ул. Кучера, 7; тел. +38 (044) 405-01-44.

Мельник Василий Тарасович — врач высшей категории Ирпенского роддома. Адрес: г. Ирпень, Киевская обл., ул. Ленина, 22; тел. +38 (045) 974-61-38.

Верещак Оксана Юрьевна — врач II категории Ирпенского роддома. Адрес: г. Ирпень, Киевская обл., ул. Ленина, 22; тел. +38 (045) 974-61-38.

Оболенская Мария Юрьевна — д.биол.н., проф., зав. лаб. системной биологии Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150; тел. +38 (044) 526-11-69.

Статья поступила в редакцию 14.11.2014 г.

УДК 618.34/36-008.64:618.3-06:616.33-008.3

О.К. Головачук, І.В. Каліновська

Клінічна оцінка плацентарної дисфункції у вагітних із генітальними інфекціями

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):31–33;doi10.15574/PP.2014.60.31

Мета — вивчити вплив фетоплацентарної недостатності на перебіг вагітності, ускладненої генітальними інфекціями.

Пацієнти та методи. Вивчено перебіг вагітності та проведено оцінку стану фетоплацентарного комплексу в 40 вагітних із генітальними інфекціями в II половині вагітності. У всіх вагітних вивчено анамнез життя і гінекологічний анамнез, перебіг даної вагітності, проведено загальноклінічні обстеження. Функціональний стан системи «мати—плацента—плід» оцінено за допомогою кардіотокографії плода, ультразвукового дослідження. Стан плода оцінено за показниками біофізичного профілю плода, стан новонародженого — за шкалою Апгар, клінічним неврологічним дослідженням.

Результати. Встановлено, що у вагітних з уrogenітальними інфекціями фетоплацентарна недостатність спостерігалася у 86% вагітних, починаючи з 18 тижнів, що пов'язано з порушенням інвазії трофобласту. У ранньому неонатальному періоді в дітей, народжених від матерів із гестозом і фетоплацентарною недостатністю, відмічалися ознаки гіпоксії та порушення функції центральної нервової системи.

Висновки. Таким чином, у подальшому слід провести дослідження фетоплацентарної недостатності у вагітних, що дасть змогу розробити профілактичні заходи з попередження шкідливих впливів уrogenітальних інфекцій на плід.

Ключові слова: плацента, фетоплацентарна недостатність, плід, генітальні інфекції.

Вступ

Ускладнений перебіг вагітності уrogenітальними інфекціями відмічається, за даними різних авторів, у 55–89% вагітних жінок [1]. У структурі ускладнень вагітності переважають внутрішньоутробні інфікування (8–40%), невиношування вагітності (10–25%), анемії (8–20%). При цьому з більшості випадків розвивається фетоплацентарна недостатність. Так, при генітальних інфекціях частота цієї патології становить приблизно 32% [2].

Проблеми хронічної плацентарної недостатності, в основі якої лежить порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів і вплив генітальних інфекцій, є актуальним, що пов'язано з чисельними ускладненнями пологів, високим рівнем перинатальної смертності та наявністю більш частих нервово-психічних розладів у дітей від матерів, перебіг вагітності яких ускладнився хронічною плацентарною недостатністю [3].

Патологія плацентарного кровообігу розвивається в тих випадках, коли інвазивна здатність трофобласту знижена за рахунок впливу інфекційного фактора [4]. При цьому в плацентарних судинах, що сформувалися, частково зберігається гладком'язова структура, адренергічна іннервація і здатність реагувати на вазоактивні стимули.

Функціональна неспроможність плаценти, в основі якої лежить ураження плацентарних судин інфекційним фактором, служить основною причиною внутрішньоматкової гіпоксії, затримки росту і розвитку плода, його травм у процесі пологів [1, 5]. Плацентарна недостатність призводить до перинатальної смертності, високої частоти соматичної та інфекційної захворюваності немовлят, зумовлює порушення фізичного і розумового розвитку дитини.

Перинатальна охорона здоров'я плода і новонароджених сьогодні є одним із найважливіших напрямів сучасної медицини. Основним джерелом перинатальної патології є вагітні високого ризику, в яких увесь період внутрішньоутробного розвитку плода триває на тлі генітальних інфекцій.

Внутрішньоутробна інфекція є центральним патологічним синдромом, який найчастіше призводить до розвитку перинатальних уражень центральної нервової системи (ЦНС) плода.

Мета роботи — вивчити вплив фетоплацентарної недостатності на перебіг вагітності, ускладненої генітальними інфекціями.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено перебіг вагітності та проведено оцінку стану фетоплацентарного комплексу в 40 вагітних із генітальними інфекціями в II половині вагітності. У всіх вагітних вивчено анамнез життя і гінекологічний анамнез, перебіг даної вагітності, проведено загальноклінічні обстеження. Функціональний стан системи «мати—плацента—плід» оцінено за допомогою кардіотокографії (КТГ) плода, ультразвукового дослідження (УЗД).

Стан плода оцінено за показниками біофізичного профілю плода, стан новонародженого — за шкалою Апгар, клінічним неврологічним дослідженням.

Результати дослідження та їх обговорення

В обстеженій групі середній вік жінок становив $26,6 \pm 2,3$ року. Серед обстежених породіль було 28 (70%) жінок, які народжували вперше, і 12 (30%) — повторно.

У вагітних дослідженої групи в анамнезі спостерігалася порушення оваріально-менструального циклу за типом олігоменореї, а також репродуктивні втрати, зумовлені відмерлою вагітністю у 5 (12,5%) жінок, звичайним невиношуванням у 6 (15,0%) вагітних, медичними абортми в 11 (27,5%) жінок. У 2 вагітних попередні пологи закінчилися перинатальними втратами — народженням дитини із вродженою вадою серця та антенатальною загибеллю плода.

У 7 (17,5%) жінок в анамнезі при попередніх вагітностях спостерігався гестоз, у 2 (5,0%) — синдром затримки розвитку плода, у 3 (7,5%) — гестаційний пієлонефрит. В обстеженій групі вагітних при дослідженні в крові відмічалися такі уrogenітальні інфекції: хламідіоз — у 17 (42,5%) жінок, уреоплазмоз — у 8 (20,0%), цитомегаловірус — у 12 (30,0%), вірус простого герпесу — у 10 (25,0%).

Аналіз клінічного перебігу вагітності, яка розвивалась, показав, що в обстеженій групі вагітних спостерігалася патологія розташування хоріона в малому терміні (передлежання, низьке розташування) у 34 (85,0%) жінок. Це підтверджує теорію недостатності інвазії позаворсинчастого трофобласту в спіральні маткові артерії за наявності інфекції.

Перебіг I триместру вагітності ускладнився загрозою переривання у 18 (45,0%) жінок, токсикозом I половини вагітності — у 5 (12,5%).

Перебіг II половини вагітності ускладнився загрозою передчасних пологів у 13 (32,5%) жінок.

Характерним ускладненням вагітності при генітальній інфекції був розвиток фетоплацентарної недостатності (у 36 вагітних — 90,0%).

При проведенні УЗД плода в терміни вагітності 16–18 і 24–25 тижнів задовільний стан фетоплацентарного комплексу відзначався у 12 (30,0%) вагітних, патологія плаценти спостерігалася у 28 жінок: гіперплазія плаценти — у 10 (25,0%) вагітних, передчасне старіння плаценти — у 18 (45,0%).

При проведенні УЗД у терміні 34–36 тижнів вагітності задовільний стан фетоплацентарного комплексу відзначався лише в 7 (17,5%) вагітних. У 33 (82,5%) жінок спостерігалися різні патологічні зміни плаценти й плода: передчасне старіння плаценти — у 23 (57,5%) вагітних, гіперплазія плаценти — у 7 (17,5%), багатоводдя — у 3 (7,5%).

Аналіз КТГ плода показав, що оцінка 8–10 балів, що свідчило про задовільний стан плода, відзначалася у 12 (30,0%) вагітних. У 28 (70,0%) обстежених оцінка КТГ за Фішером дорівнювала 6–7 балів («німий» або монотонний тип при базальному ритмі 110–120 уд. за 1 хв.). Маса тіла новонароджених дітей становила в середньому 2800 ± 200 г, довжина — 49 ± 2 см.

Результатом вагітності в жінок із генітальною інфекцією та фетоплацентарною недостатністю є народження дітей різного фізичного розвитку. Останній зворотно пропорційний тяжкості фетоплацентарної недостатності та ступеню інфекційного ураження. Синдром затримки розвитку плоду діагностувався в 6 (15,0%) жінок.

У ранньому неонатальному періоді спостерігалася порушена адаптація новонароджених дітей, які народили-

ся від матерів з урогенітальною інфекцією та клінічними ознаками гіпоксії: легкого ступеня — 16 (40,0%), середньої тяжкості — 20 (50,0%), тяжкого ступеня — 4 (10,0%).

Залежно від ступеня тяжкості внутрішньоутробного інфікування в новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді спостерігалися основні синдроми порушення ЦНС. Синдром гіперзбудливості зустрічався у 26 (65,0%) дітей. Провідним був синдром пригнічення ЦНС (у 4 дітей — 10,0%), який при тяжких формах фетоплацентарної недостатності ускладнювався судорожним синдромом.

Перенесена хронічна гіпоксія на фоні урогенітальних інфекцій спричинила формування перинатальної патології ЦНС у новонароджених дітей. Так, у 6 (15,0%) новонароджених діагностувалися гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС.

Висновки

У вагітних з урогенітальними інфекціями фетоплацентарна недостатність спостерігалася у 86% вагітних, починаючи з 18 тижнів, що пов'язано з порушенням інвазії трофобласту.

У ранньому неонатальному періоді в дітей, народжених від матерів із гестозом і фетоплацентарною недостатністю, відмічалися ознаки гіпоксії та порушення функції ЦНС.

Подальше дослідження фетоплацентарної недостатності у вагітних з урогенітальними інфекціями дасть змогу розробити профілактичні заходи попередження їх шкідливих впливів на плід.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищенко В.И. Роль плаценты в иммунологических взаимоотношениях матери и плода / В.И. Грищенко, И.Ю. Кузьмина, В.В. Кислица // Медицина сегодня и завтра. — 1999. — № 1. — С. 63–65.
2. Степанковская Г.К. Гипоксия плода (патогенез, диагностика, лечение) / Г.К. Степанковская, В.Ф. Бандик, В.Г. Жигулович // Перинатология та педиатрія. — 1999. — № 2. — С. 15–18.
3. Шалдун Д.Р. Прогнозування та профілактика перинатальних втрат на сучасному етапі / Д.Р. Шалдун // Педиатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 1. — С. 48–51.
4. Чепка Ю.Л. Нові етіопатогенетичні аспекти фетоплацентарної недостатності / Ю.Л. Чепка // Український мед. часопис. — 2001. — № 6. — С. 108–115.

Клиническая оценка плацентарной дисфункции при беременности, осложненной урогенитальной инфекцией

О.К. Головачук, И.В. Калиновская

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель — изучить влияние фетоплацентарной недостаточности на течение беременности, осложненной генитальными инфекциями.

Пациенты и методы. Изучено течение беременности и проведена оценка состояния фетоплацентарного комплекса в 40 беременных с генитальными инфекциями во II половине беременности. У всех беременных изучен анамнез жизни и гинекологический анамнез, течение данной беременности, проведены общеклинические обследования. Функциональное состояние системы «мать—плацента—плод» оценено с помощью кардиотокографии плода, ультразвукового исследования. Состояние плода оценено по показателям биофизического профиля плода, состояние новорожденного — по шкале Апгар, клиническим неврологическим исследованиям.

Результаты. Установлено, что у беременных с урогенитальными инфекциями фетоплацентарная недостаточность наблюдалась в 86% беременных, начиная с 18 недель, что связано с нарушением инвазии трофобласта. В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных от матерей с гестозом и фетоплацентарной недостаточностью, отмечались признаки гипоксии и нарушения функции центральной нервной системы.

Выводы. Таким образом, в дальнейшем следует провести исследование фетоплацентарной недостаточности у беременных, что позволит разработать профилактические меры по предупреждению вредных влияний урогенитальных инфекций на плод.

Ключевые слова: плацента, фетоплацентарная недостаточность, плод, генитальные инфекции.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):31–33;doi10.15574/PP.2014.60.31

Clinical evaluation of placental dysfunction during the pregnancy complicated by urogenital infection

O.K. Golovachuk, I.V. Kalinovska

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Object — to study the effect of fetoplacental insufficiency on the pregnancy course complicated by genital infections.

Patients and methods. It is studied pregnancy course and evaluated the state of the fetoplacental complex in 40 pregnant women with genital infections in the II half of pregnancy. The life and gynecological anamneses during the pregnancy had been studied in all pregnant women and passed general clinical examinations. The functional state of the system «mother-placenta-fetus» was assessed by fetal

cardiotocography and ultrasound examination. The fetus state was evaluated by the data of the fetal biophysical profile, the state of the newborn — by Apgar scale and clinical neurological examinations.

Results. It is found that pregnant women with urogenital infections of fetoplacental insufficiency were not quite enough observed in 86% of pregnant women, from the beginning of the 18 weeks, which is associated with the impaired trophoblast invasion. In the early neonatal period in infants born from mothers with preeclampsia and placental insufficiency the signs of hypoxia and dysfunction of the central nervous system were marked.

Conclusions. Thus, should be undertaken the further examination of the placental insufficiency in pregnant women in order to develop preventive measures aimed on the elimination of harmful effects of urogenital infections on the fetus.

Key words: placenta, fetoplacental insufficiency, fetus, genital infections.

Сведения об авторах:

Головачук Оксана Корнеевна — соискатель каф. акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета г. Черновцы. Тел. (0372) 52-68-44

Каліновська Ірина Валентинівна — проф. каф. акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета г. Черновцы. Тел. (0372) 52-68-44

Статья поступила в редакцию 11.11.2014 г.

НОВОСТИ

Названы 4 наиболее выдающиеся достижения 2014 года в области медицины

Сотрудники нескольких онлайн-медицинских изданий США провели опрос среди коллег и определили свой вариант списка самых значимых достижений медицины в 2014 году.

Австралийские ученые создали метод «оживления» остановившегося сердца, извлеченного из тела умершего человека, а также разработали специальный раствор, помогающий сохранять донорское сердце вне организма. Использование метода, получившего название OCS-HEART, позволит увеличить число операций по трансплантации сердца и соответственно спасать больше больных, страдающих тяжелой сердечной недостаточностью.

Открытие терапевтического эффекта высоких доз одной из противокоревых вакцин в отношении онкологического заболевания крови. Это достижение было замечено и оценено по достоинству в основном учеными, однако его значение огромно для миллионов онкобольных. Американские исследователи использовали большие дозы видоизмененной вакцины против

кори для лечения множественной миеломы, одной из форм рака крови, и в течение 36 часов добились полной ремиссии у больной, которая ранее лечилась от этого заболевания на протяжении 10 лет.

Новый метод хранения донорских легких позволяет увеличить срок пригодности органа для пересадки. Специальный аппарат OCS LUNG обеспечивает снабжение тканей легких кислородом и питательными веществами, что удлинит срок их пригодности до 11 часов после извлечения из организма донора. Это более чем в 2 раза дольше, чем обеспечивают применяющиеся ныне методы хранения.

В этом году впервые в истории медицины 4 американским девочкам-подросткам, которые появились на свет с тяжелым врожденным дефектом — недоразвитым влагалищем, были пересажены новые вагины. Органы были выращены в лаборатории из клеток мышечной ткани самих больных с помощью стволовых клеток. Некоторое время спустя после операции вагины стали функционировать совершенно нормально.

Источник: <http://med-expert.com.ua>

УДК 618.5+616-053.31]-02:618.177-089.888.11

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

Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):34–38;doi10.15574/PP.2014.60.34

Мета — вивчити перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ.

Пацієнти та методи. Для з'ясування частоти та особливостей акушерської та перинатальної патології проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 80 вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ. І групу склали 40 вагітних із чоловічим фактором безпліддя, ІІ групу — 40 вагітних із чоловічим і жіночим (трубно-перитонеальним) факторами безпліддя. Контрольну групу — 31 вагітна без соматичної та гінекологічної патології.

Результати. Вивчення перебігу вагітності та пологів у вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ залежно від причини безпліддя показало, що вагітність і пологи в жінок при поєднанні чоловічого та жіночого (трубно-перитонеального) чинників безпліддя перебігали з вірогідно високою частотою таких ускладнень: загроза переривання вагітності в І триместрі (62,5%), загроза передчасних пологів (25,0%), гестаційна анемія (22,2%), пре-еклампсія (19,4%), передчасні пологи (5,6%), плацентарна недостатність (27,8%), синдром затримки розвитку плода (18,6%), що обумовило високу частоту абдомінального розродження (72,2%) у цих вагітних. Також захворюваність новонароджених у ранньому неонатальному періоді в цих жінок була вірогідно вищою і становила 48,8%. Перебіг вагітності і пологів у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ внаслідок чоловічого чинника безпліддя був значно кращим.

Висновки. Аналіз клінічної характеристики перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок після ЕКЗ (ІКСІ) за наявності чоловічого та жіночого факторів безпліддя показав, що ці жінки належать до групи високого ризику з розвитку акушерських і перинатальних ускладнень (загроза переривання, передчасні пологи, пре-еклампсія, синдром затримки розвитку плода).

Ключові слова: ранній гестоз, безпліддя, невиношування вагітності, ЕКЗ (ІКСІ), ретрохоріальна гематома, дистрес плода, пре-еклампсія, матково-плацентарно-плодовий кровообіг.

Вступ

Останні десятиріччя характеризуються все більшим поширенням допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя у світі. Збільшення кількості індукованих вагітностей веде за собою проблему спостереження за їх перебігом і закінченням [2, 4, 5, 6, 7].

За даними Всесвітнього звіту з методів допоміжної репродукції, тільки 70–80% клінічних вагітностей після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) закінчуються живонародженням, причому 20–37% випадків — передчасними пологами [1, 9, 10, 12, 13].

Вагітні після програм ЕКЗ становлять групу високого ризику з невиношування (НВ). Це пов'язано з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, стимуляцією суперовуляції в програмі ЕКЗ і гормональною терапією для підтримки ранніх термінів вагітності. Зазначені чинники є пусковим механізмом активації аутоімунних процесів, вірусно-бактеріальної інфекції, нейроендокринних порушень, що ведуть до НВ. Висока частота НВ свідчить про недоліки системи ведення жінок після ЕКЗ. Не до кінця з'ясовані етіопатогенетичні чинники та фактори ризику НВ із позицій цілісного організму [2, 3, 8, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Мета роботи — вивчити перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ІКСІ).

Матеріали та методи дослідження

З метою визначення особливостей акушерської та перинатальної патології ми провели комплексне клініко-лабораторне дослідження 111 вагітних жінок. Контрольну групу (КГ) склали 31 вагітна, розроджена через природні пологові шляхи без соматичної та гінекологічної патології. Критерієм включення пацієнок до основних груп була вагітність після ЕКЗ методом ІКСІ: І групу склали 40 вагітних жінок із чоловічим фактором безпліддя, ІІ групу — 40 вагітних жінок із чоловічим і жіночим (трубно-перитонеальним) факторами безпліддя. Усі вагітні І та ІІ групи були обстежені за запропонованою нами схемою і отримували протягом вагітності загальноприйняті методи медикаментозної корекції. У дослідженні ми намагались показати основні особливості клінічної характеристики обстежуваного контингенту жінок і дотримувались принципу рандомізації. При формуванні груп ми виключали спадкову, гостру інфекційну, анатомічну та важку соматичну патологію разом як самостійні чинники ускладнення гестаційного періоду. Усі вагітні були проконсультовані суміжними спеціалістами: терапевтом, ендокринологом, інфекціоністом, нефрологом.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані про перебіг вагітності в І триместрі в досліджених вагітних наведені в таблиці 1. Результати проведе-

Таблиця 1

Перебіг вагітності в І триместрі, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	КГ n=31	I n=40	II n=40
Ранній гестоз	2 (6,4)	5 (12,5)	9 (22,5)* °
Загроза переривання вагітності	3 (9,6)	9 (22,5)*	25 (62,5)*°
Завмерла вагітність	-	1 (2,5)	2 (5,0)
Мимовільний викидень	-	-	2 (5,0)

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05);

° – різниця достовірна порівняно з показниками І групи (p<0,05).

Таблиця 2

Клінічні прояви загрози переривання в I триместрі, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I n=9	II n=25
Гормональні зміни	2(22,2)	10 (40,0) ^o
Біль внизу живота	4 (44,4)	14 (56,0) ^o
Кров'янисті виділення	1 (11,1)	7 (28,0) ^o
Підвищений тонус при УЗД	1 (11,1)	4 (16,0)
Ретрохоріальна гематома	1 (11,1)	6 (24,0) ^o

Примітка. ^o – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Таблиця 3

Перебіг вагітності в II триместрі, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	КГ n=31	I n=39	II n=36
Загроза переривання	1 (3,2)	5 (12,8)*	11 (30,5)* ^o
Істміко-цервікальна недостатність	-	2 (5,1)	8 (22,2) ^{o*}
Гестаційна анемія I та II ст.	2 (6,4)	3 (7,7)	7 (19,4) ^o
Плацентарна недостатність	-	2 (5,1)	5 (13,8)
Преєклампсія	-	1 (2,5)	3 (8,3)

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05);

^o – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

них досліджень засвідчили, що в I триместрі вагітності розбіжності між показниками в КГ та основних групах мали виражений характер. Аналіз даних показав, що загроза переривання вагітності в I триместрі вірогідно частіше спостерігалася після ЕКЗ методом ІКСІ та становила: у I групі – 22,5%, у II групі – 62,5%, у КГ – 9,6% (p<0,05). Таким чином, достовірно зросла частота загрози переривання вагітності в жінок II групи відносно I групи (p<0,05). Слід зазначити, що найчастіше ця патологія зустрічалася у вагітних II групи – 62,5% (p<0,05). У I триместрі НВ (мимовільний викидень і замерла вагітність) частіше спостерігалася після ЕКЗ методом ІКСІ, зокрема: у I групі – 2,5%, у II групі – 10,0% жінок. Тобто у II групі відмічалася виражена тенденція (p<0,08) до збільшення НВ.

Ми проаналізували клінічні прояви загрози переривання вагітності, враховуючи високу частоту цього ускладнення в досліджуваних вагітних (табл. 2). Аналіз даних клінічних проявів засвідчив, що суб'єктивні прояви (біль) досить часто спостерігались у вагітних обох груп: у I групі – 44,4%, у II групі – 52,0%. Об'єктивні прояви (кров'янисті виділення з піхви) частіше відмічалися у вагітних II групи – 28,0% (у I групі – 11,1%, p<0,05). Ознаки переривання вагітності за даними УЗД (ретрохоріальна гематома, підвищений тонус стінок матки) мали місце тільки в групах після ЕКЗ методом ІКСІ, відповідно в I групі – 11,1% і 11,1%, у II групі – 16,0% та 24%. Тобто ретрохоріальна гематома та кров'янисті відділення частіше зустрічались у жінок II групи.

Таким чином, аналіз наведених даних показав, що вже на етапі імплантації плодового яйця у вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ спостерігались порушення процесів імплантації, розвитку та васкуляризації первинних ворсинок хоріону, причому більш достовірно виражені порушення були в II групі вагітних при поєднанні чоловічого й жіночого чинників безпліддя.

Враховуючи, що впровадження методу ЕКЗ підвищує частоту настання багатоплідної вагітності, ми проаналізували її в наших досліджуваних вагітних. Аналіз даних показав, що багатоплідна вагітність (двійня) після ЕКЗ методом ІКСІ становила 20,5% у I групі та 19,4% у II групі.

Відповідно до програми переходу України на міжнародну систему обліку і статистики з 01.01.2007 р. та згідно з наказом МОЗ України № 545, термін вагітності в II триместрі визначався з 16 до 24 тижнів. Особливості перебігу вагітності у II триместрі наведені в таблиці 3.

За отриманими даними, основним ускладненням II триместру у всіх досліджуваних вагітних була гестаційна анемія: у КГ – 6,4%, у I групі – 7,7%, у II групі – 19,4%. Загроза переривання вагітності вірогідно частіше спостерігалася після ЕКЗ методом ІКСІ: у I групі – 12,8%, у II групі – 30,5%, у КГ – 3,2% (p<0,05). Слід зазначити, що зниження частоти цього ускладнення вагітності порівняно з I триместром було досить значним: у I групі – з 22,5% до 12,8%; у II групі – з 62,5% до 30,5%, у КГ – з 9,6% до 3,2%, а також відсутність переривання вагітності в ці терміни, незважаючи на наявність істміко-цервікаль-

Таблиця 4

Перебіг вагітності в III триместрі, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	КГ n=31	I n=39	II n=36
Преєклампсія	2 (6,4)	4 (10,3)	8 (22,2) ^o
Плацентарна недостатність	1 (3,1)	5 (12,8)	10 (27,8) ^{o*}
Загроза передчасних пологів	1(3,2)	3 (7,7)	9 (25,0) ^{o*}
Передчасні пологи	-	-	2 (5,6)
СЗРП	-	2 (5,1)	6 (16,7) ^o
Гестаційна анемія I та II ступенів	3 (9,6)	6 (15,4)	8 (22,2)*

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05);

^o – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Таблиця 5

Клінічний перебіг пологів, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	КГ n=31	I n=39	II n=36
Пологи в строк	31 (100,0)	39 (100,0)	34 (94,4)
Передчасні пологи	-	-	2 (5,6)
Кесарів розтин	2 (6,5)	9 (23,1)*	26 (72,2)*°

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05);

° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

ної недостатності в I групі – 5,1%, у II групі – 22,2% (p<0,05). За даними сучасної літератури, близько 25% випадків загрози переривання вагітності в жінок після ЕКЗ у II триместрі перебігають на тлі саме істміко-цервікальної недостатності, своєчасна діагностика якої можлива за допомогою УЗД у ці терміни вагітності. Крім того, в цих групах вагітних відмічалася плацентарна недостатність: у I групі – 5,1%, у II групі – 13,8% відповідно (p<0,09), у структурі якої переважала компенсована і субкомпенсована форми. Частота прееклампсії з переважанням легкої форми становила у вагітних II групи 8,3% проти 2,5% у I групі (p<0,09).

Дані про перебіг вагітності в III триместрі в досліджуваних нами вагітних наведені в таблиці 4.

Аналіз даних таблиці 4 показав, що прееклампсія вірогідно частіше спостерігалася саме у вагітних II групи – 22,2% проти 10,3% у I групі (p<0,05). Соматичний анамнез у жінок I та II груп не відрізнявся, але у II групі відмічався запальний процес у матці, що, ймовірно, призвело до порушень імплантації та до прееклампсії, що узгоджувалося з показниками частоти плацентарної недостатності в жінок після ЕКЗ.

За сучасними літературними даними, одним із важливих пускових механізмів розвитку плацентарної недостатності є дифузно-перфузійна недостатність матково-плацентарно-плодового кровообігу. Серед основних чинників ризику розвитку цього ускладнення вагітності виділяють саме прееклампсії. Нами з'ясовано, що частота плацентарної недостатності спостерігалася у вагітних II групи вірогідно частіше порівняно з вагітними I групи – 27,8% проти 12,8% (p<0,05); синдром затримки розвитку плода (СЗРП) – відповідно 16,7% проти 5,1% (p<0,05).

Загроза передчасних пологів також вірогідно частіше спостерігалася у вагітних II групи – 25,0% проти 7,7% в I групі та 3,2% у КГ (p<0,05). Передчасні пологи в 2 (5,6%) випадках були тільки у вагітних II групи.

За нашими даними, гестаційна анемія легкого та середнього ступенів відмічалася у вагітних усіх груп, але вірогідно частіше у I та II групах – відповідно 15,4% і 22,2% проти 9,6% у КГ.

Дані про особливості клінічного перебігу пологів наведені в таблиці 5.

Аналіз даних таблиці 5 показав, що пологи в строк наступили в КГ та в I групі у 100,0%, а в II групі – у 94,4%,

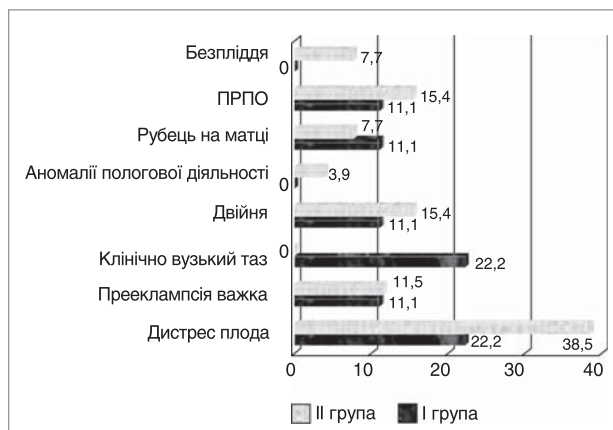


Рис. Структура показань до кесаревого розтину (%)

бо в 2 (5,6%) випадках вагітність закінчилася передчасними пологами. Розродження шляхом кесаревого розтину (КР) було вірогідно частішим у вагітних II групи – 72,2% проти 23,2% у I групі та 6,5% у КГ (p<0,05).

Ми проаналізували показання для проведення КР в обстежених вагітних (рис.).

У структурі показань до КР були певні розбіжності між групами. Так, якщо в КГ по 1 випадку траплялися прогресуючий дистрес плода та клінічно вузький таз, то у вагітних I групи приводом до КР стали: у 2 (22,2%) випадках прогресуючий дистрес плода на тлі хронічної плацентарної дисфункції та клінічно вузький таз, по 1 (11,1%) випадку – відсутність ефекту від лікування тяжкої форми прееклампсії, передчасний розрив плодових оболонок при відсутності «готовності» пологових шляхів, багатоплідна вагітність при неправильному положенні I плода, рубець на матці, поєднання вагітності і тяжкої соматичної патології, а в II групі вірогідно частіше основним показанням був дистрес-синдром плода (38,5%, p<0,05), по 15,4% випадків – багатоплідна вагітність при неправильному положенні I плода та передчасний розрив плодових оболонок при відсутності «готовності» пологових шляхів, 11,5% – відсутність ефекту від лікування тяжкої форми прееклампсії, по 7,7% випадків – рубець на матці та поєднання вагітності і тяжкої соматичної патології, 3,8% – аномалія пологової діяльності, яка не піддавалася медичній корекції.

Таблиця 6

Стан новонароджених, абс. (%)

Показник	Група дітей		
	КГ n=32	I n=47	II n=43
Задовільний	30 (93,8)	36 (76,6)	23 (53,5)*°
Асфіксія легкого ступеня	2 (6,3)	6 (12,7)	12 (27,9)*
Асфіксія середнього і тяжкого ступенів	-	1 (2,1)	8 (18,6)°
СЗРП	-	4 (8,5)	8 (18,6)*°

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05);

° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Таблиця 7

Перебіг неонатального періоду, абс. (%)

Показник	Група дітей		
	КГ n=32	I n=47	II n=43
Постгіпоксична енцефалопатія	1 (3,1)	4 (8,5)	8 (18,6)*
Геморагічний синдром	-	2 (4,3)	5 (11,6)*
Гіпербілірубінемія	-	1 (2,1)	3 (6,9)
Реалізація інтраамніального інфікування	-	-	5 (11,6)*°

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками КГ (p<0,05);

° – різниця достовірна порівняно з показниками I групи (p<0,05).

Серед основних ускладнень пуерперального періоду в жінок II групи слід відзначити вірогідно вищий рівень (p<0,05) анемії легкого та середнього ступенів – 30,6% проти 17,9% у I групі та 9,7% у КГ (p<0,05). Це пов'язано, на нашу думку, з тим, що жінки II групи були розроджені переважно (72,2%) шляхом КР, де кровотрата в середньому становила до 800,0 мл.

В обстежених нами вагітних гестаційний вік новонароджених дорівнював 33–40 тижнів. Усього народилось 122 живі дитини, із них тільки в II групі були недоношені – 4 (9,3%) дитини (2 двійні при гестації 33 і 35 тижнів). Стан новонароджених дітей наведено в таблиці 6.

За даними таблиці 6, у жінок II групи, після ЕКЗ методом ІКСІ, у задовільному стані народилися 23 дитини (усього 43 новонароджені), що становило 53,5% випадків. Аналіз перинатальних ускладнень у цій групі показав вірогідно високу частоту аспіксії різного ступеня тяжкості – 20 (46,5%) дітей, відповідно в I групі – 14,8, p<0,05; КГ – 6,3, p<0,01. У II групі 2 дитини померли в ранньому неонатальному періоді.

Частота СЗРП, асиметрична форма в цих пацієнток у II групі становила 18,6%, у I групі – 8,5% (p<0,05). Таким чином, малюки II групи народжені з більш вірогідно нижчою оцінкою за шкалою Апгар порівняно з немовлятами I групи та КГ.

У неонатальному періоді в немовлят від жінок II групи спостерігалася вірогідно вища частота постгіпоксичної енцефалопатії (18,6%); геморагічного синдрому (11,6%) і гіпербілірубінемії (6,9%), (табл. 7).

Захворюваність дітей у ранньому неонатальному періоді, народжених жінками II групи після ЕКЗ методом ІКСІ, була вірогідно вищою порівняно з дітьми від жінок I групи та КГ. Сумарні перинатальні втрати у вагітних II групи становили 46,5% (1 випадок – дистрес-синдром I плода при монохоріальній моноамніотичній двійні в тер-

міні гестації 33 тижні, розродження шляхом ургентного КР), у КГ та I групі перинатальних втрат не було.

Висновки

Отже, проведений аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних після ЕКЗ методом ІКСІ дав змогу зробити висновки, що вагітність і пологи в жінок при поєднанні чоловічого та жіночого (трубно-перитонеального) чинників безпліддя перебігають з вірогідно високою частотою таких ускладнень, як загроза переривання вагітності в I триместрі (62,5%), загроза передчасних пологів (25,0%), гестаційна анемія (22,2%), прееклампсія (19,4%), передчасні пологи (5,6%), плацентарна недостатність (27,8%), СЗРП (18,6%), що обумовило високу частоту абдомінального розродження (72,2%) у цих вагітних, а захворюваність новонароджених у ранньому неонатальному періоді вірогідно була вищою та становила 16 (37,2%) випадків.

Перебіг вагітності і пологів у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ внаслідок чоловічого чинника безпліддя був значно кращим.

Різноманіття клінічних проявів патологічного перебігу вагітності безсумнівно пов'язано з функціональним станом системи «мати–плацента–плід». Тому діагностичні заходи можуть бути обґрунтованими тільки тоді, коли вони спрямовані на виявлення ранніх динамічних порушень у фетоплацентарному комплексі та їх корекцію в даного контингенту жінок, що підкреслює актуальність дослідження в цьому напрямку.

Таким чином, як показали результати ретельного аналізу проведеної клінічної характеристики перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок II групи після ЕКЗ методом ІКСІ, такі вагітні є групою високого ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Це є підставою для більш глибокого вивчення функціонального стану системи «мати–плацента–плід», тому і буде наступним кроком нашого наукового дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Амирова А.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) / А.А. Амирова, Т.А. Назаренко // Проблемы репродукции. — 2010. — № 1. — С. 68–73.
- Боярский К.Ю. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре: анализ клинических и цитогенетических данных / К.Ю. Боярский // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. 17, № 4. — С. 73–75.
- Буранова Ф.Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после ЭКО / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 9–16.
- Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // Здоровье Украины. — 2011. — № 9/10 (50). — С. 30–34.
- Гейдарова К.А. Характерные морфофункциональные признаки плаценты при фетоплацентарной недостаточности / К.А. Гейдарова // Проблемы репродукции. — 2010. — № 6. — С. 28–32.
- Дифференцированный подход к ведению беременных с артериальной гипертензией / О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 1. — С. 9–15.
- Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В.И. Медведь. — Киев: Гидромакс, 2007. — 168 с.
- Мозгова О.М. Комплексна діагностика ризику та попередження загрози переривання вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення // Український медичний часопис. — 2005. — № 2 (46). — С. 102–109.
- Оганесян Н.А. Референтные значения D-димера у беременных и родильниц / Н.А. Оганесян, Л.С. Бут-Гусаим, С.В. Юркевич // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — № 3. — С. 55–65.
- Орджоникидзе Н.В. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей / Н.В. Орджоникидзе, А.И. Емельянова, С.Б. Петрова // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 6. — С. 41–45.

11. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности / В.М. Сидельникова // Гинекология. — 2008. — Т. 10, № 6. — С. 15—23.
12. Современные технологии в комплексном лечении внутрипеченочного холестаза беременных / А.В. Николаева, Т.А. Федорова, Е.С. Ляшко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 6. — С. 21—24.
13. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: руководство для врачей / М.Ю. Соколова. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 336 с.
14. Bellver J. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion / J. Bellver, S.R. Soares // Human Reproduction. — 2008. — Vol. 23. — P. 278—284.
15. Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders in Pregnancy / L.A. Magee, M.E. Helewa, J.M. Moutquin [et al.] // LOGC. — 2008. — Vol. 30 (3, Suppl. 1). — P. 9—15.
16. Dressing G.E. Membrane progesterone receptor expression in mammalian tissues; a review of regulation and physiological implications / G.E. Dressing // Steroids. — 2012. — Vol. 76. — P. 1—17.
17. Ducloy-Bouthors A.S. Hemostase et preeclampsie / A.S. Ducloy-Bouthors // Annales Francaises D'anesthesie Et De Reanimation. — 2010. — May, Vol. 29 (5). — P. 121—134.
18. How we diagnose the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, F. Passam, Y. Ioannou, S.A. Krilis // Blood. — 2008. — Vol. 113. — P. 985—994.
19. Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method / V.A. Bahl, H.M. Hu, P.K. Henke [et al.] // Ann. Surg. — 2010. — Vol. 251 (2). — P. 344—350.
20. Walch K.T. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions / K.T. Walch // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2008. — Vol. 22, № 2. — P. 375—389.

Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин после ЭКО методом ИКСИ

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

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

Цель — изучить течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин после ЭКО методом ИКСИ.

Пациенты и методы. Для выяснения особенностей акушерской и перинатальной патологии проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 80 беременных после ЭКО методом ИКСИ. I группу составили 40 беременных с мужским фактором бесплодия, II группу — 40 беременных с мужским и женским (трубно-перитонеальным) факторами бесплодия. Контрольную группу составила 31 беременная без соматической и гинекологической патологии.

Результаты: Установлено, что беременность и роды у женщин при сочетании мужского и женского (трубно-перитонеального) факторов бесплодия протекали с более высокой частотой таких осложнений: угроза прерывания беременности в I триместре (62,5%), угроза преждевременных родов (25,0%), гестационная анемия (22,2%), преэклампсия (19,4%), преждевременные роды (5,6%), плацентарная недостаточность (27,8%), синдром задержки развития плода (18,6%), что обусловило высокую частоту абдоминального родоразрешения (72,2%) у этих беременных. Также заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде во II группе была значительно выше и составила 48,8%. У женщин после ЭКО методом ИКСИ в результате мужского фактора бесплодия беременность и роды протекали значительно лучше.

Выводы. В результате проведенного анализа клинической характеристики, течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин после ЭКО (ИКСИ) выявлено, что эти женщины относятся к группе высокого риска с развитием акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: ранний гестоз, бесплодие, невынашивание беременности, ЭКО (ИКСИ), ретрохориальная гематома, дистресс плода, преэклампсия, маточно-плацентарно-плодовый кровоток.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):34–38;doi10.15574/PP.2014.60.34

Pregnancy period, childbirth and state of health of newborns among women after IVF with ICSI method

L.E. Tumanova, O.O. Molchanova, O.V. Kolomietc

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

Purpose — to study the course of pregnancy, labor and the state newborns among women after IVF with ICSI method.

Patients and methods. To determine the characteristics of obstetric and perinatal pathology was carried out a comprehensive clinical and laboratory examination 80 pregnant women after ICSI by IVF. I group was 40 pregnant with presence of male factor infertility, II group — 40 pregnant women with the presence of male and female (tubal-peritoneal) factors of infertility. The control group consisted of 31 pregnant women who gave birth vaginally without somatic and gynecological pathology.

Results. The study of pregnancy and delivery in pregnant women after the IVF by ICSI depending on the cause of infertility, showed that pregnancy and childbirth in women with a combination of male and female (tuboperitoneal) infertility factors occur at a higher rate of complications, such as: threat termination of pregnancy in the I trimester (62.5%), the threat premature birth (25.0%), gestational anemia (22.2%), preeclampsia (19.4%), premature birth (5.6%), placental insufficiency (27.8%), IUGR (18.6%), which leads to a high incidence of abdominal childbirth (72.2%) of these pregnancies. Morbidity newborns in the early neonatal period in the II group probably high and is 48.8%.

The course of pregnancy and delivery in women after IVF Intracytoplasmic sperm injection because of male factor infertility was much better.

Conclusion. As a result of conducted analysis of clinical characteristics of pregnancy, childbirth and state of health of newborns among pregnant women after IVF (ICSI), it follows that these women belong to the group with high risk of obstetric and perinatal.

Key words: early preeclampsia, infertility, miscarriage, IVF (ICSI), retrochorial hematoma, fetal distress, preeclampsia, utero-placental-fetal circulation.

Сведения об авторах:

Туманова Лариса Евгеньевна — д.мед.н., проф., зав. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-90-65.

Молчанова Елена Александровна — аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; e-mail: solnce.o@voliacable.com.

Коломиец Елена Владимировна — к.мед.н., с.н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-22-31.

Статья поступила в редакцию 05.11.2014 г.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей – не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий – не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах – не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекция, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
 - Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-дискон (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом – 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний – 20 мм, левый – 25 мм, правый – 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диске.
 - На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
 - Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту – сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
 - Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов – название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи – фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации – фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращение слов и их соединений приводят согласно с ГОСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
 - Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
 - Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
 - Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
 - Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
 - Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет

Р.О. Моїсеєнко

Проблемні питання розвитку та реабілітації дітей, що народились передчасно

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
 PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):40–44;doi10.15574/PP.2014.60.40

Мета — висвітлити проблеми розвитку та реабілітації передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження — система та мережа закладів медичної допомоги для новонароджених і дітей раннього віку. Використано національні та міжнародні підходи до системи надання допомоги дітям, які мають ризик виникнення інвалідності. Вивчено законодавчу базу та інші нормативно-правові акти України, що регулюють медичну допомогу дітям на державному, галузевому і локальному рівнях, а також підходи до надання медичної допомоги дітям із тяжкими захворюваннями в Німеччині. Використано методи системного підходу, структурно-логічного, змістовного аналізу, а також статистичний, інформаційно-аналітичний методи.

Результати. Інтенсивні технології в охороні здоров'я суттєво збільшили виживаність дітей, що народились передчасно. Проте її рівень значно нижчий за відповідний у Баварії: в Україні у 2013 р. серед дітей, що народились із вагою 500,0–999,0 г, він становить 63,8%; 1000,0–1500,0 г — 89,7%. Це зобов'язує медиків поліпшувати якість акушерської та перинатальної допомоги, призначати раціональну терапію для зниження рівня інвалідизації передчасно народжених дітей, а також вирішувати деонтологічне питання переведення окремих немовлят із край тяжкими ураженнями на паліативну допомогу з використанням досвіду баварських медиків.

Висновки. Зростання інвалідності серед дітей потребує подальшого впровадження системи їх комплексної реабілітації, розробки принципів соціальної педіатрії. Необхідними є: розвиток мережі кабінетів катамнезу та центрів раннього втручання, а також зміна підходів до визначення інвалідності в дітей відповідно до класифікації основних категорій життєдіяльності та ступеня вираження обмежень.

Ключові слова: недоношені, діти, малюкова смертність, кабінет катамнезу, раннє втручання, діти-інваліди, реабілітація.

Вступ

З кожним роком світове суспільство стає дедалі більше гуманним: посилюються права і свободи громадян, поліпшується ставлення до людей з особливими потребами.

Конвенція про права дитини, ратифікована Україною, визначає: «Держави-учасниці визнають право кожної дитини на користування найбільш досконалими послугами системи охорони здоров'я і засобами лікування хвороб та відновлення здоров'я» [3, 8].

Основне завдання країни — забезпечити «здоровий старт» дитині, тобто дати їй можливість народитися здоровою в безпечних умовах. Особлива увага має приділятися дітям, які народилися з обмеженнями життєдіяльності, тяжкими хронічними захворюваннями й потребують соціального захисту як діти з інвалідністю [4].

В Україні, за даними 2013 р., налічується понад 168,28 тис. дітей-інвалідів, кількість яких щороку зростає. У зв'язку з цим існує необхідність у зміні підходів до попередження інвалідності та в посиленні системи медико-соціальної реабілітації.

Мета роботи — висвітлити проблеми розвитку та реабілітації передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження — система та мережа закладів медичної допомоги для новонароджених і дітей раннього віку. Використано національні та міжнародні підходи до системи надання допомоги дітям, які мають ризик виникнення інвалідності. Вивчено законодавчу базу та інші нормативно-правові акти України, що регулюють медичну допомогу дітям на державному, галузевому і локальному рівнях, а також підходи до надання медичної допомоги дітям із тяжкими захворюваннями в Німеччині. Викори-

стано методи системного підходу, структурно-логічного, змістовного аналізу, а також статистичний, інформаційно-аналітичний методи.

Результати дослідження та їх обговорення

У теперішній час дискутується тема виходжування передчасно народжених дітей. Україна в 2007 р. прийняла рішення про реєстрацію малюкової смертності немовлят, що народились живими з вагою 500,0 та більше грамів із терміном гестації 22 і більше тижнів. Це рекомендація і перспективна політика Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), членом якої є Україна, Дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ. Завдання лікарів — дати шанс на життя кожній народженій людині.

Сьогодні в Україні спостерігається зниження рівня малюкової смертності. Це позитивний показник, але, значно знизивши смертність від так званих «керованих» причин, зокрема, від інфекційних захворювань, хвороб органів дихання тощо, перед країною постали завдання більш глобальні — знизити рівень смертності від причин, пов'язаних із перинатальним періодом, природжених вад розвитку тощо.

За даними ВООЗ [2], у країнах, де смертність малюків менша за 10 на 1000 народжених живими, кожна наступна проміле зменшення показника потребує значного комплексного додаткового внеску в охорону материнства та дитинства. Сьогодні в Україні виділяється недостатньо коштів на ці цілі. Зараз слід ретельно проаналізувати досягнення, прийняти поступові планові заходи для стабілізації показника на рівні 8,0 на 1000 народжених живими, максимально застосувати метод аналізу та планування «Бєбі матриця» для визначення «більових точок» у структурі малюкової смертності на кожній території та по Україні в цілому, а також необхідно привести структуру

Таблиця 1

Виживаність недоношених новонароджених залежно від ваги при народженні (%)

Вага при народженні				
до 500,0 г	500,0–749,0 г	750,0–999,0 г	1000,0–1249,0 г	1250,0–1499,0 г
76	83	98	99	98

Таблиця 2
Специфічний показник перинатальної та малюкової смертності в закладах охорони здоров'я, підпорядкованих МОЗ України, за окремими ваговими категоріями у 2013 р.

Вагова категорія (г)	Відсоток виживання після	
	6 діб	1 року
500–999	63,80	36,59
1000–1499	89,76	78,86
1500–1999	97,05	93,64
2000–2499	99,09	97,53
2500–2999	99,79	99,29
3000–3499	99,90	99,65
3500 і більше	99,92	99,74
Усього	99,69	99,22

смертності до відповідної в країнах, які мають аналогічні показники малюкової смертності та менші. Особливо це стосується передчасно народжених немовлят.

Тенденції в цій царині однакові в Україні і світі. На тлі зменшення рівня смертності дітей і дорослих зростає показник інвалідності. Так, серед дітей інвалідність досягла вже 2,1% від кількості дитячого населення [6]. ЮНІСЕФ дає орієнтовний показник для країн, які мають адекватні заходи для захисту дітей з особливими потребами, – 2,5% дітей-інвалідів.

В Україні основними завданнями є: впровадження сучасної моделі визначення інвалідності за критеріями життєдіяльності; впорядкування системи призначення соціальної допомоги по інвалідності; розробка та виконання індивідуальної програми реабілітації дитини-інваліда.

Постановою Кабінету Міністрів України від 21.11.2013 р. № 917 «Деякі питання встановлення лікарсько-консультативними комісіями інвалідності дітям» затверджено Положення про лікарсько-консультативну комісію, Порядок встановлення лікарсько-консультативними комісіями інвалідності дітям, яким вперше впроваджено сучасні критерії визначення інвалідності в дітей відповідно до Класифікації основних категорій життєдіяльності і ступеня вираження обмежень. Основними категоріями життєдіяльності визначено здатність до: самообслуговування; самостійного пересування; орієнтації; спілкування; контролю за власною поведінкою; навчання; трудової діяльності, що в цілому змінює підхід до визначення інвалідності, пов'язаний зі встановленням діагнозом.

Заходи соціального захисту посилюватимуться. Впровадження моделі встановлення інвалідності, заснованої на сучасних підходах, сприятиме збільшенню кількості дітей, що набудуть статусу інвалідності і отримають соціальну підтримку держави, але це потребуватиме кардинальної зміни підходів до профілактики інвалідності і посилення послуг для дітей, які потребуватимуть сторонньої допомоги через низький рівень здоров'я.

Ситуація, обговорена під час X Українсько-Баварського симпозиуму дитячих неврологів (Мюнхен 2014 р.), свідчить, що, за даними німецьких фахівців доктора Андреаса Шульце та професора Людвіга Максиміліана (Університет, Мюнхен), виживаність дітей, народжених із вагою

Таблиця 4
Розподіл народжених у закладах охорони здоров'я, підпорядкованих МОЗ України, за окремими ваговими категоріями у 2013 р.

Вагова категорія (г)	Вижило після	
	6 діб	1 року
500–999	809	464
1000–1499	2289	2011
1500–1999	5463	5271
2000–2499	17399	17125
2500–2999	76248	75866
3000–3499	192984	192494
3500 і більше	200195	199846
Усього	495387	493077

750,0–1000,0 г, не відрізняється від такої в малюків, народжених із вагою понад 1000,0 г (табл. 1).

Тобто практично всі малюки, народжені з вагою понад 750 г, у Баварії мають добрий шанс вижити, але все одно потребують ретельної та сталої роботи щодо реабілітації. При цьому 75% усіх недоношених немовлят народжені із гестаційним віком 34–36 тиж., 12% – 32–33 тиж., 10% – 27–31 тиж., 3% – менше 26 тиж. вагітності. Якщо порівняти ці дані з відповідними в Україні [7], то спостерігається певна різниця, особливо щодо виживаності до 1 року серед малюків, народжених із вагою до 1500 г (табл. 2). Особливо низьким є рівень виживаності дітей, народжених із вагою 500,0–1000,0 г, який менший в Україні (порівняно з Баварією) майже на 20%. Серед таких дітей доживають до року лише 36,6%. На особливу увагу потребує надання інтенсивної допомоги немовлятам із вагою при народженні 1000,0–1500,0 г, виживання яких нижче, ніж у Баварії, на 9%.

При обговоренні тяжкості патології, яка формується в недоношених немовлят, слід розуміти, що порівнювати вищезазначені дані напряму не зовсім коректно.

Слід зазначити, що кількість малюків, народжених із вагою до 1000,0 г, в Україні не перевищує 1300 дітей. Останніми роками суттєво поліпшились навички медичного персоналу з їх виходжування (табл. 3).

В Україні відсоток передчасних пологів сягає 5%, при цьому в Баварії – 6,5%. Переважно в нашій структурі передчасно народжених немовлят цифри втрачаються за рахунок малюків, народжених із вагою до 1000,0 г, через ряд особливостей вітчизняної системи охорони здоров'я (табл. 4) [7].

За даними проф. Фон Фосса, висвітленими під час українсько-баварського симпозиуму [9], у немовлят, народжених із вагою 500,0–1500,0 г, у 6–12% випадків спостерігаються тяжкі порушення здоров'я. Так, у 2–9% випадків формується церебральний параліч, у 2–18% – ретинопатія, у 2–14% – порушення слуху, у 1–3% – когнітивні розлади.

При цьому, за даними німецьких фахівців, більшість немовлят, народжених з екстремально низькою масою тіла в терміні гестації 22–26 тиж., за психофізичним розвитком у 2 роки не набагато відрізняються від однопітків, народжених у терміні гестації понад 27 тижнів.

За даними українських фахівців проф. Кирилової Л.В., Мартиненко Я.А. [5], при обстеженні 49 дітей, які вижили

Таблиця 3
Кількість дітей, народжених живими в закладах охорони здоров'я, підпорядкованих МОЗ України, у 2013 р. при терміні вагітності 22 тижні і більше

Вага	Розподіл новонароджених за вагою (г)							Усього	
	до 500	500–999	1000–1499	1500–1999	2000–2499	2500–2999	3000–3499		3500 і більше
Кількість	35	1 268	2 550	5 629	17 558	76 407	193 169	200 363	496 979

До 22 тижнів вагітності народилося живими 16 дітей [Ошибка! Источник ссылки не найден].

із середнім гестаційним віком 27,89 тиж., при катамне-стичному обстеженні встановлено церебральні паралічі в 44,8% дітей, із них тяжкі спастичні форми тетрапарезу — у 22,4%, а когнітивні розлади — у 93,8%.

Ці відхилення та попередження їх поглиблення потре-бують реабілітації немовлят вже в перинатальному центрі.

Таким чином, щороку в Україні народжується близько 2,5 тис. малюків із вагою до 1500,0 г, які потребують сер-йозної комплексної реабілітації. За даними 2013 р., в нашій державі налічується понад 27 тис. новонароджених із вагою до 2500,0 г, які потребують особливої уваги як лікарів, так і психологів, педагогів.

Щодо немовлят, народжених із масою тіла до 500,0 г, баварські фахівці вказують на актуальну і для України деонтологічну проблему, яка полягає в організації інтен-сивної терапії або за певних умов переведення на паліатив-ний догляд. Таке питання вирішується колегіально із залу-ченням батьків, але не перекладається на них. Так, учасник симпозиуму проф. Шульце А. зазначив, що із 48 дітей, народжених із вагою до 500 г, в їх центрі 33 новонароджені отримували інтенсивну терапію з подальшим переведен-ням на паліативну, 12 немовлят — інтенсивну терапію до смерті, а 3 малюки, народжені живими, були відразу пере-ведені на паліативну допомогу. Під паліативним наглядом мається на увазі передусім відсутність штучної вентиляції легенів, інтенсивної медикаментозної та іншої терапії, при цьому застосовується максимальне знеболення для змен-шення страждань малюка перед смертю.

Такий підхід пов'язаний із надзвичайно несприятли-вим перебігом реабілітаційного періоду і тяжкими відхи-леннями в стані здоров'я, які в подальшому несприятливо реалізуються в дітей, що вижили.

В Україні, на жаль, існує проблема продовження вихо-джування немовлят у критичному стані, які за об'єктивни-ми показниками не мають шансів на прийнятний психофі-зичний розвиток. Таке виходжування потребує значних витрат (на проведення тривалої неперспективної штучної вентиляції легенів, медикаментозну та інструментальну терапію), які здебільшого перекладаються на батьків тощо. При цьому сподівання батьків не виправдовуються.

Практика щодо таких випадків у різних країнах різ-ниться. Так, проф. Шульце А. зазначив, що, наприклад, у Нідерландах не виходжують немовлят з екстремально низькою вагою. Баварські неонатологи пропонують коле-гіально — за участі декількох лікарів, які надавали допо-могу дитині, (неонатолог, невролог дитячий, анестезіолог), а також середнього медичного персоналу — провести співбесіду з батьками щодо стану дитини, можливих перс-пектив її розвитку і, відповідно, потреби у виходжуванні. Якщо батьки віруючі, до бесіди залучають священників. Така група, за усної згоди батьків, визначає можливість переведення дитини на паліативний догляд.

Відхилення в здоров'ї недоношених із вагою понад 500 г потребують реабілітації немовлят вже в перинатальному центрі [9].

Система реабілітації недоношених має базуватися на принципі своєчасності, комплексності та безперервності. Саме такі малюки повинні мати шанс народитись у пери-натальних центрах, де є необхідний обсяг допомоги як у матеріально-технічному, так і в кадровому плані. У таких центрах працюють медичні кадри, які мають навички прийняття передчасних пологів і надання допомоги немо-вляті; де надзвичайно важливим є «сміле втручання», коли медперсонал не вагається приймати рішення. Відо-мо, що найкраща реабілітація недоношеного малюка — це своєчасно і повно надана допомога в гострому періоді.

Вміння персоналу відіграють надзвичайну роль у подаль-шому виходжуванні немовляти та збереженні якісного життя такої дитини. Принциповим для малюка є мініміза-ція інтервенційних втручань і транспортувань, що є одним із позитивних елементів перинатальних центрів, з яких дитину виписують відразу додому без переведення на другий етап виходжування.

Наступний етап реабілітації — це спостереження до досягнення 2-річного віку дитини в кабінеті катамнезу перинатального центру, де є команда спеціалістів різного профілю, яка може оцінити стан малюка та надати рекомен-дації щодо подальшої реабілітації. До цієї команди бажано включити лікаря-педіатра-неонатолога; дитячого невроло-га, кінезіотерапевта (фізіотерапевта), сурдолога, дитячого офтальмолога, лікаря ультразвукової діагностики, лікаря-функціоналіста, психолога, середній медперсонал.

Головне завдання кабінетів катамнезу — це моніторинг стану здоров'я новонароджених із певними відхиленнями в стані здоров'я як елемент внутрішнього контролю якості діяльності лікувального закладу, а також надання реко-мендації щодо подальшої реабілітації, спостереження й консультування іншими спеціалістами.

Проведення планових реабілітаційних процедур дітям у кабінетах катамнезу, створених у перинатальних цен-трах, розгорнутих на базі пологодопоміжних лікувальних закладів (без об'єднання їх із багатопрофільними дитячи-ми клініками), є недоцільним ні економічно, ні з огляду на ресурсне і кадрове забезпечення.

У кабінетах катамнезу дитину можуть спостерігати протягом тривалого часу, проте бажано до 2 років, коли більш повно можна оцінити ефективність реабілітації. Після виписки зі стаціонару немовля, як правило, за діль-ничним принципом переходить під нагляд лікаря загаль-ної практики / сімейного лікаря. На жаль, рівень знань сімейних лікарів зазвичай недостатній для якісного спо-стереження та реабілітації дитини з особливими потреба-ми в ранньому віці.

У системі охорони здоров'я України схвалена та впро-ваджується модель медико-соціальної реабілітації, побудована за принципом «тандем-партнерство», «дитина-сім'я-фахівець». Елементи послуг із раннього втручання повинні і можуть стати суттєвим доповненням комплекс-ної системи медико-соціальної реабілітації, яка допоможе більшою мірою залучити сім'ю до реабілітації дитини, а також забезпечить тривалий міжсекторальний реабіліта-ційний супровід малюків, наближений до сім'ї та дитини.

Таким чином, із метою забезпечення доступності до повноцінної реабілітації дитини раннього віку 0–3 років, яка має відхилення в стані здоров'я (порушення розвитку, відставання або високий ризик відставання в таких сфе-рах: велика та тонка моторика, сенсорне сприйняття, ког-нітивна, комунікативна, адаптивна поведінка — навички самообслуговування та соціальні навички), існує потреба у створенні центрів раннього втручання на базі дитячих амбулаторно-поліклінічних і стаціонарних закладів. Такі центри повною мірою відповідатимуть потребам часу, ста-нуть частиною єдиної комплексної системи медико-со-ціальної реабілітації, побудованої на принципах «тандем-партнерство», «дитина-сім'я-фахівець».

На особливу увагу потребують недоношені діти з екстремально низькою вагою при народженні; з генетич-ними порушеннями; руховими порушеннями при різних неврологічних захворюваннях (дитячому церебральному паралічі, нейром'язових захворюваннях); станами після травм та оперативних втручань; множинними порушен-нями; порушеннями аутистичного спектра; сенсорними

порушеннями; діти, які мають виявлене відставання в розвитку; діти із соціально дезадаптованих сімей. На даний час у країні існують одиничні приклади діяльності таких центрів раннього втручання в містах Харкові, Одесі та Львові.

Головна відмінність таких центрів раннього втручання від реабілітаційних центрів різних відомств, які існують сьогодні у всіх обласних центрах і більшості великих міст, полягає в тому, що останні не забезпечують постійного комплексного тривалого моніторингу за станом здоров'я та психофізичним розвитком дитини, супроводу сім'ї та домашнього візитування дитини з її спостереженням у звичних для неї умовах.

Робота центрів раннього втручання передбачає доступність (загальну, територіальну, фінансову), міждисциплінарність роботи, різноманітність програм і послуг, сімейноцентрованість, а також те, що послуги охоплюють усі сторони життя дитини. Програми центрів раннього втручання передбачають спостереження та реабілітаційні програми з домашнім візитуванням дитини протягом року. Досвід таких країн світу, як США, Португалія, Німеччина тощо, підтвердив ефективність запропо-

нованої моделі послуг і підтверджує доцільність поширення таких технологій [1].

Висновки

Інтенсивні технології в охороні здоров'я суттєво збільшили виживаність передчасно народжених дітей. Проте її рівень значно нижчий за відповідний у Баварії: в Україні у 2013 р. серед дітей, що народились із вагою 500,0–999,0 г, він становить 63,8%; 1000,0–1500,0 г — 89,7%. Це зобов'язує медиків поліпшувати якість акушерської та перинатальної допомоги, призначати раціональну терапію для зниження рівня інвалідизації передчасно народжених дітей, а також вирішувати деонтологічне питання переведення окремих немовлят із край тяжкими ураженнями на паліативну допомогу з використанням досвіду баварських медиків.

Зростання інвалідності серед дітей потребує подальшого впровадження системи їх комплексної реабілітації, розбудови принципів соціальної педіатрії. Необхідними є: розвиток мережі кабінетів катамнезу та центрів раннього втручання, а також зміна підходів до визначення інвалідності в дітей відповідно до класифікації основних категорій життєдіяльності та ступеня вираження обмежень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доброва-Крол Н. Раннее вмешательство: Ключевые аспекты и международный опыт / Н. Доброва-Крол; Междунар. детский фонд ООН (ЮНИСЕФ). — Киев, 2014. — 48 с.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2000 г. Системы здравоохранения: улучшение деятельности. — Женева, 2000. — 232 с.
3. Збірник нормативно-правових актів у сфері захисту прав дітей. — Київ: Держкомсім'ямолодь, 2002. — 318 с.
4. Здоровье-21. Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ / Всемирная организация здравоохранения. Европейское бюро. Европейская серия по достижению здоровья для всех. — Копенгаген, 1999. — № 6. — 310 с.
5. Кирилова Л.В. Якість життя дітей народжених з екстремально низькою масою тіла / Л.В. Кирилова, Я.А. Мартиненко // Соціальна педіатрія та реабілітологія. — 2014. — № 1 (7). — С. 13—14.
6. Мартинюк В.Ю. Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України — 18 років співпраці між українськими та баварськими фахівцями / В.Ю. Мартинюк // Соціальна педіатрія та реабілітологія. — 2014. — № 1 (7). — С. 18—19.
7. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини MATRIX — BABIES: аналітично-статистичний довідник протягом 2013 року шокквартилу / за ред. М.В. Голубчикова; Центр мед. статистики МОЗ України. — Київ, 2014. — 48 с.
8. Права дитини: збірник документів. — Львів: Оскарт, 1995. — 112 с.
9. Abstracts of the X Bavarian-Ukrainian Symposium // Соціальна педіатрія та реабілітологія. — 2014. — № 1 (7) — С. 7—44.

Проблемные вопросы развития и реабилитации детей, родившихся преждевременно

Р.А. Моисеенко

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

Цель — осветить проблемы развития и реабилитации преждевременно рожденных детей.

Материалы и методы. Объект исследования — система и сеть заведений медицинской помощи для новорожденных и детей раннего возраста. Используются национальные и международные подходы к системе предоставления помощи детям, которые имеют риск возникновения инвалидности. Изучена законодательная база и другие нормативно-правовые акты Украины, которые регулируют медицинскую помощь детям на государственном, отраслевом и локальном уровнях, а также подходы к предоставлению медицинской помощи детям с тяжелыми заболеваниями в Германии. Используются методы системного подхода, структурно-логического, содержательного анализа, а также статистический, информационно-аналитический методы.

Результаты. Интенсивные технологии в здравоохранении существенно увеличили выживаемость рожденных преждевременно детей. Однако ее уровень значительно ниже соответствующего в Баварии: в Украине в 2013 г. среди новорожденных с весом 500,0–999,0 г он составляет 63,8%; 1000,0–1500,0 г — 89,7%. Это обязывает медиков улучшать акушерскую и перинатальную помощь, применять рациональную терапию для снижения уровня инвалидизации преждевременно рожденных детей, а также решать деонтологический вопрос перевода отдельных младенцев с крайне тяжелыми поражениями на паллиативную помощь с использованием опыта баварских медиков.

Выводы. Повышение инвалидности среди детей требует дальнейшего внедрения системы их комплексной реабилитации, развития принципов социальной педіатрії. Необходимы: развитие сети кабинетов катамнеза и центров раннего вмешательства, а также изменение подходов к определению инвалидности у детей в соответствии с классификацией основных категорий жизнедеятельности и степени выражения ограничений.

Ключевые слова: недоношенные, дети, младенческая смертность, кабинет катамнеза, раннее вмешательство, дети-инвалиды, реабилитация.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):40–44;doi10.15574/PP.2014.60.40

Problematic issues of development and rehabilitation of premature infants

R.A. Moiseyenko

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Object- to highlight the problems of development and rehabilitation of premature infants.

Materials and methods. The object of the study is a system and the chain of health care facilities for infants and young children. The national and international approaches to the system of health care prevention for children who have a risk of disability are used. The legal framework and other legal acts of Ukraine, which regulate medical care to children in the state, sectoral and local levels, as well as approaches to the provision of medical care for children with serious illnesses in Germany are studied. The methods of a systematic approach, structure and logic, and content analysis and also statistics, information and analytical methods are used.

Results. Intensive technologies of Health Service have significantly increased the survival rate of prematurely born children. However, its level is much lower than in Bavaria: in Ukraine for the period 2013 year among newborns with weight 500,0-999,0 g it was 63.8%; 1000,0-1500,0 g - 89.7%. It behooves physicians to improve obstetric and perinatal care, to apply rational therapy for reducing of disability in premature infants, as well as to solve a deontological question of passing of individual infants with quite severe lesions into palliative care with the use of experience of the Bavarian physicians.

Conclusions. Increased disability among children requires further implementation of the system of comprehensive rehabilitation, the development of the principles of social pediatrics. It is needed: the development of the chain of catamnesis offices and early intervention centers and changes in approaches to the definition of disability in children in accordance with the classification of the main categories of life and severity of the restriction degeneration factor.

Key words: premature, infants, infant mortality, catamnesis office, early intervention, children with disabilities, rehabilitation.

Сведения об авторах:

Моисеенко Раиса Александровна — д.мед.н., зав. каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. +38 (044) 412-10-68; e-mail: v-moiseenko@ukr.net.

Статья поступила в редакцию 24.11.2014 г.

НОВОСТИ

«Вокализация боли»:

возгласы являются неплохими анальгетиками

Междометия для обозначения боли есть практически во всех языках, причем нередко они почти совпадают по звучанию, так как, очевидно, наши предки, испытывая боль, издавали одинаковые звуки вне зависимости от региона обитания.

Русскому «ой!» в английском языке соответствует междометие «ow!», и исследователи из Сингапура, где английский является одним из 4-х основных языков, обнаружили, что возглас «ow!» действительно помогает стойчески переносить боль.

Во время эксперимента, в котором принимали участие 56 добровольцев, испытуемым приходилось несколько раз опускать руки в очень холодную воду — ее температура была близка к 0°.

Участникам приходилось держать кисти в ледяной воде, до тех пор, пока боль не становилась невыносимой.

Эксперимент повторялся несколько раз — и каждый раз с другим звуковым сопровождением.

Один раз испытуемые имели право облегчать страдания, издавая пресловутый крик боли «ой!» (или «ow!» в сингапурском варианте), в другом повторении они слушали аудиозапись собственного крика, в третьем варианте им при погружении рук в воду включали аудиозапись этого возгласа в исполнении другого участника, и в четвертом варианте звуковое сопровождение вообще исключалось — терпеть боль от холодной воды приходилось молча.

Ученые из Национального университета Сингапура (National University of Singapore) обнаружили, что участники могли держать руки в ледяной воде дольше в среднем на 7 секунд (30 секунд против 23), если получали право «ойкать» по сравнению с тем вариантом, когда возглас боли на аудиозаписи произносил посторонний человек.

Впрочем, таким эффектом обладали и другие односложные возгласы — главное, чтобы их произносил непосредственно сам человек, испытывающий боль.

Источник: <http://med-expert.com.ua>

УДК 616-053.31-06:618.396]-071.3

Т.М. Хіменко, В.Є. Михайленко, А.О. Адаховська

Динаміка показників фізичного розвитку в передчасно народжених дітей на першому році життя

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна
Центр реабілітації дітей інвалідів благодійного фонду «Майбутнє»

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):45–48;doi10.15574/PP.2014.60.45

Мета — дослідити динаміку фізичного розвитку в недоношених дітей 1-го року життя залежно від маси тіла при народженні.**Пацієнти та методи.** Використано результати ретроспективного аналізу історій розвитку і клінічного обстеження передчасно народжених дітей. Критерії включення: термін гестації менше 37 тиж. та маса тіла при народженні ≤ 2499 г. Критерії виключення: наявність грубих вад розвитку органів і систем, а також тяжкої органічної патології центральної нервової системи. Для аналізу відібрано 150 дітей віком від 3 міс. до 5 років. Дітей розподілено на три групи з урахуванням маси тіла при народженні.**Результати.** У групах не відзначено відмінностей у розподілі за статтю. Частота затримки фізичного розвитку у віці 6 міс. у першій групі дітей становила 26,87%, у другій — 77,78%, у третій — 100%. Частота затримки фізичного розвитку у віці 1 року становила відповідно 7,46%, 33,33%, 63,16%. Дефіцит ваги відносно довжини тіла спостерігався у віці 6 міс. з частотою 5,97%, 33,33% та 47,37% відповідно у трьох групах. У віці 1 рік дефіцит ваги зустрічався відповідно у 2,99%, 8,89% та 15,79% дітей.**Висновки.** У дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла у віці 6 міс. достовірно частіше, ніж у дітей з низькою масою, зустрічалася недостатня та надмірно недостатня вага. В 1 рік відмічалася значна позитивна динаміка в усіх групах, але в групах дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою зберігався високий відсоток дітей із затримкою фізичного розвитку. Також у дітей цих груп в 6 міс. достовірно частіше спостерігалася виснаженість. На наступному етапі нашої роботи планується вивчити фактори, що потенційно можуть впливати на затримку фізичного розвитку та дефіцит маси тіла відносно росту (виснаженість) у недоношених дітей протягом 1-го року життя.**Ключові слова:** діти, недоношені, фізичний розвиток.

Вступ

Здоров'я дитини є відображенням процесів її розвитку під час внутрішньоутробного періоду, через що значення раннього онтогенезу у формуванні здоров'я важко переоцінити. Серед найважливіших проблем практичної неонатології одне з перших місць посідає невиношування вагітності. Передчасне народження є найбільш частою причиною порушення адаптації до умов позаутробного життя, високої перинатальної захворюваності та неонатальної смертності, які є наслідком низької маси тіла новонародженого, його незрілості та супутнього інфікування [7, 10].

Щорічно у світі народжується близько 13 млн недоношених дітей. Найбільша дискусія виникає навколо проблеми передчасних пологів у терміні 22–27 тиж. вагітності. Діти, народжені в терміні 22–23 тиж. гестації, практично не виживають, і тому в багатьох країнах передчасними вважаються пологи, починаючи з 24-го або навіть з 26-го тижнів вагітності. Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), з січня 2007 р. в Україні прийнято нові стандарти реєстрації новонароджених з 22-го тижня гестації та масою тіла ≤ 500 г [1].

За статистичними даними, в Україні приблизно 5% дітей народжуються з гестаційним віком менше 37 тиж., тобто передчасно, серед них 1,5% — це діти з дуже низькою (ДНМТ) та екстремально низькою (ЕНМТ) масою тіла [1]. За даними проф. Суліми О.Г., впровадження сучасних технологій реанімації новонароджених, антенатальне застосування кортикостероїдів, використання сурфактанта та удосконалення технологій вентиляції, парентерального харчування та виходжування дають змогу суттєво знизити смертність недоношених новонароджених [3, 10].

За даними ВООЗ, у світовій неонатальній практиці за останні роки найбільш значуща динаміка показників виживання відмічається в групі дітей з ЕНМТ, що народилися з терміном гестації 22–25 тиж., але, за даними Пальчика О.Б. та співавторів, ризик розвитку тяжких уражень

органів і систем, у тому числі нервової системи, у цій групі досить високий [5, 11].

Основною клінічною проблемою недоношених новонароджених є значна морфофункціональна незрілість, яка призводить до певних ускладнень (дихальні розлади, які потребують респіраторної підтримки, бронхолегенева дисплазія, гіпотермія, незасвоєння ентерального харчування, гіпоглікемія, гіпокальціємія, внутрішньошлункові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція, некротизуючий ентероколіт, вроджений сепсис, внутрішньоутробна інфекція, вроджені вади розвитку, неонатальна жовтяниця, відкритий артеріальний проток, анемія, ретинопатія недоношених тощо). Пізніше, в період адаптації та інтенсивного росту, проявляються часті інфекційні захворювання респіраторного тракту та кишечника, затримка фізичного (ЗФР) та психомоторного розвитку, дитячий церебральний параліч, дефіцитні стани (анемія, рахіт та інші) тощо [1, 3, 4, 5, 9, 10, 11].

У передчасно народжених дітей, за даними Баранова А.А. та співавторів (2001), в перші роки життя в середньому вдвічі вищий рівень захворюваності порівняно з доношеними. Недоношені діти становлять групу високого ризику щодо виникнення синдрому раптової смерті немовлят, особливо у віці понад 43 тиж. постконцептуального віку. Мала маса тіла при народженні асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та підвищенням ризику кардіоваскулярної патології. Морфологічна та функціональна незрілість органів і систем, недовершеність механізмів адаптації та висока частота внутрішньоутробного інфікування підвищують ризик постнатальних інфекційних уражень [1, 3, 4]. Зміни в стані здоров'я таких дітей спостерігаються не лише в періоді новонародженості, але й в дошкільному та ранньому шкільному віці [9].

Після складного етапу виходжування у відділеннях патології новонароджених такі діти потрапляють під нагляд дільничного педіатра або сімейного лікаря і потре-

бують особливої уваги та постійного спостереження [10].

Враховуючи особливості фізичного та психомоторного розвитку, імунного статусу та наявності специфічних патологічних станів у передчасно народжених немовлят, необхідно оптимізувати медичну допомогу та диспансерний нагляд за даною групою дітей на всіх рівнях виходжування.

Рівень фізичного розвитку є одним з інтегральних показників стану здоров'я, біологічної зрілості всіх систем організму. Передчасне народження дитини з низькою масою тіла зв'язано з певним ризиком відносно постнатальної ЗФР, що обумовлює необхідність дослідження особливостей фізичного розвитку недоношених новонароджених. Актуальним є впровадження в практичну медицину сучасних стандартизованих методик для оцінки фізичного розвитку в групі передчасно народжених дітей [6, 8].

Мета роботи – дослідити динаміку фізичного розвитку в недоношених дітей 1-го року життя залежно від маси тіла при народженні.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі міської клінічної лікарні № 9 та центру реабілітації благодійного фонду «Майбутнє». Використано результати ретроспективного аналізу історій розвитку і клінічного обстеження 200 передчасно народжених дітей. Критеріями включення дітей в досліджувану когорту були термін гестації менше 37 тиж. та маса тіла при народженні ≤ 2499 г. Критеріями виключення

була наявність грубих вад розвитку органів і систем, а також тяжкої органічної патології центральної нервової системи.

Для подальшого аналізу відібрано 150 дітей (74 хлопчики і 76 дівчаток), які відповідали критеріям дослідження, у віці від 3 міс. до 5 років. Усі діти, включені до когорти, були розподілені на три групи з урахуванням маси тіла при народженні. I група (маса тіла при народженні – 1500–2499 г) включала 67 дітей з НМТ, II група (маса тіла при народженні – 1000–1499 г) – 45 дітей з ДНМТ, III група (маса тіла при народженні ≤ 999 г) – 38 дітей з ЕНМТ.

Загальноклінічне обстеження дітей включало оцінку фізичного розвитку та ретроспективний аналіз історій розвитку. Для оцінки фізичного розвитку здійснено антропометричні виміри за методикою згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 20.03.2008 р. № 149 «Про затвердження клінічного Протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років». Отримані дані оцінено за допомогою центильних таблиць для недоношених дітей (Fetal-infant Growth Chart for preterm infants, WHO, 2006) у віці 22–50 тиж. гестації. Надані показники оцінено за допомогою графіків стандартних відхилень фізичного розвитку для дітей 0–5 років (WHO, Z-scores). Для оптимізації роботи використано антропометричний калькулятор WHO Anthro. Статистична обробка отриманих даних здійснена за допомогою онлайн-калькулятора SISA. Під час статистичного аналі-

Таблиця

Динаміка основних показників фізичного розвитку недоношених немовлят протягом першого року життя

	Вік	< -3 CO	-2-3 CO	-1-2 CO	-1+1 CO	+1+2 CO
<i>I група (НМТ) 1500–2499 г</i>						
Маса тіла	6 міс.	1,49% (0,26-7,98)	11,94% (6,18-21,83)	41,79% (30,74-53,73)	43,28% (32,10-55,19)	1,49% (0,26-7,98)
	1 рік	-	2,99% (0,82-10,25)	14,93% (8,31-25,34)	70,15% (58,34-79,77)	11,94% (6,18;21,83)
Довжина тіла	6 міс.	5,97% [2,35;14,37]	20,90% [12,88;32,07]	41,79% [30,74;53,73]	25,37% [16,49;36,93]	5,97% [2,35;14,37]
	1 рік	-	5,97% [2,35;14,37]	10,45% [5,15;20,03]	77,61% [66,29;85,94]	5,97% [2,35;14,37]
ІМТ	6 міс.	-	5,97% [2,35;14,37]	13,43% [7,23;23,60]	74,63% [63,07;83,51]	5,97% [2,35;14,37]
	1 рік	-	2,99% [0,82;10,25]	10,45% [5,15;20,03]	71,64% [59,91;81,03]	14,93% [8,31;25,34]
<i>II група (ДНМТ) 1000–1499 г</i>						
Маса тіла	6 міс.	22,22% [12,54;36,27]	40,00% [27,02;54,55]	37,78% [25,11;22,37]	-	-
	1 рік	-	11,11% [4,84;23,50]	28,89% [17,73;43,37]	55,56% [41,18;69,06]	4,44% [1,23;14,83]
Довжина тіла	6 міс.	22,22% [12,54;36,27]	37,78% [25,11;22,37]	28,89% [17,73;43,37]	11,11% [4,84;23,50]	-
	1 рік	4,44% [1,23;14,83]	6,67% [2,29;17,86]	22,22% [12,54;36,27]	57,78% [43,30;71,03]	8,89% [3,51;20,73]
ІМТ	6 міс.	4,44% [1,23;14,83]	28,89% [17,73;43,37]	33,33% [21,36;47,93]	33,33% [21,36;47,93]	-
	1 рік	-	6,67% [2,29;17,86]	26,67% [15,96;41,04]	66,67% [52,07;78,64]	-
<i>III група (ЕНМТ) @@@999 г</i>						
Маса тіла	6 міс.	57,89% [36,28;76,86]	42,11% [23,14;63,72]	-	-	-
	1 рік	15,79% [5,52;37,57]	26,32% [11,81;48,79]	42,11% [23,14;63,72]	15,79% [5,52;37,57]	-
Довжина тіла	6 міс.	47,37% [27,33;68,29]	42,11% [23,14;63,72]	10,53% [2,94;31,39]	-	-
	1 рік	15,79% [5,52;37,57]	26,32% [11,81;48,79]	26,32% [11,81;48,79]	31,58% [15,36;53,99]	-
ІМТ	6 міс.	31,58% [15,36;53,99]	15,79% [5,52;37,57]	26,32% [11,81;48,79]	26,32% [11,81;48,79]	-
	1 рік	-	15,79% [5,52;37,57]	47,37% [27,33;68,29]	26,32% [11,81;48,79]	10,53% [2,94;31,39]

зу вивчено показники фізичного розвитку дітей віком 6–12 місяців.

Результати дослідження та їх обговорення

За отриманими даними, у всіх трьох групах не виявлено відмінностей у розподілі за статтю. Так, у I групі обстежено 33 хлопчики і 34 дівчинки, у II — відповідно 23 і 22, у III — відповідно 18 і 20. Середній строк гестації — відповідно 32,42 ($\pm 2,11$), 29,76 ($\pm 1,93$) та 27,32 ($\pm 1,86$) тижня. Середня маса та довжина тіла при народженні — відповідно 1928,9 ($\pm 264,64$) г і 43,42 ($\pm 2,76$) см, 1277,36 ($\pm 139,16$) г і 38,77 ($\pm 2,24$) см, 908,47 ($\pm 81,66$) г і 35,86 ($\pm 3,23$) см. При чому коефіцієнт варіації для усіх підрахунків не перевищував 13,8%, тобто групи досить однорідні.

Частота ЗФР у віці 6 міс. становила у I групі дітей 26,87%, (95%ДІ 17,72–38,52%), у II — 77,78% (95% ДІ 63,73–87,46%), у III — 100%. Частота ЗФР у віці 1-го року становила відповідно 7,46% (95%ДІ 3,23–16,31%), 33,33% (95%ДІ 21,36–47,93%), 63,16% (95%ДІ 41,04–80,85%).

Дефіцит маси відносно довжини тіла спостерігався у віці 6 міс. з частотою відповідно у 5,97% (95%ДІ 2,35–14,37%), 33,33% (95%ДІ 21,36–47,93%) та 47,37% (95%ДІ 27,33–68,29%) дітей. У віці 1 року дефіцит ваги зустрічався відповідно у 2,99% (95%ДІ 0,82–10,25%), 8,89% (95%ДІ 3,51–20,73%) та 15,79% (95%ДІ 5,52–37,57%) дітей.

При аналізі динаміки основних показників фізичного розвитку в групах виявлено, що в усіх групах дітей відзначалася позитивна динаміка фізичного розвитку (як маси, так і довжини тіла відносно вікових норм) від 6 міс. до 1 року життя (табл.). У 6 міс. у групах дітей з ДНМТ і ЕНМТ достовірно частіше, ніж у групі з НМТ, зустрічалася надмірно недостатня (≤ -3 СО) та недостатня ($-2-3$ СО) вага відносно віку. В 1 рік надмірно недостатня маса тіла зустрічалася лише в дітей з ЕНМТ, і в цій самій групі загальна кількість дітей з недостатньою масою тіла була достовірно більшою, ніж у групі з НМТ.

У 6 міс. в групах дітей з ЕНМТ і ДНМТ достовірно частіше, ніж у групі з НМТ, зустрічалася надмірна ЗФР відносно віку (≤ -3 СО). Водночас, кількість дітей з ЗФР

на рівні ($-2-3$ СО) в усіх групах на 6 міс. достовірно не відрізнялася. В 1 рік лише в групі з НМТ не виявлено дітей з надмірною затримкою довжини тіла. Діти з дефіцитом довжини тіла ($-2-3$ СО) в 1 рік частіше зустрічалися в групі з ЕНМТ.

Стосовно дітей без дефіциту маси тіла можна зазначити, що в I групі відмічалася достовірно зниження кількості дітей з ($-1-2$ СО) в 1 рік порівняно з 6 міс., що відбулося за рахунок збільшення дітей з ($-1+1$ СО). Аналогічні зміни були характерними також для показників довжини тіла в цій групі.

У групі з ДНМТ в 6 міс. діти без дефіциту маси тіла мали показники тільки на рівні ($-1-2$ СО), а в 1 рік значно переважали діти з ($-1+1$ СО). У групі з ЕНМТ в 6 міс. не зустрічались діти без дефіциту маси тіла, а у віці 1 року діти без дефіциту мали переважно показники ($-1-2$ СО). Стосовно дітей без ЗФР їх кількість достовірно збільшилась у віці 1 рік в обох групах.

При аналізі показника ІМТ виявлено, що в дітей з ЕНМТ та ДНМТ порівняно з групою з НМТ у 6 міс. достовірно частіше визначався дефіцит маси тіла відносно довжини (виснаження).

Таким чином, можна зазначити, що в групах дітей із ДНМТ та ЕНМТ у другому півріччі життя суттєво збільшилася кількість дітей без ЗФР, що вказало на високу інтенсивність процесів росту.

Висновки

У дітей з ДНМТ та ЕНМТ у віці 6 міс. достовірно частіше, ніж у дітей з НМТ, зустрічалася недостатня та надмірно недостатня маса тіла. В 1 рік відмічалася значна позитивна динаміка в усіх групах, але в групах дітей з ДНМТ та ЕНМТ спостерігався високий відсоток дітей з ЗФР. Також у дітей цих груп у 6 міс. достовірно частіше відмічалася виснаження.

На наступному етапі нашої роботи планується вивчити фактори, що потенційно можуть впливати на ЗФР та дефіцит маси тіла відносно росту (виснаження) в недоношених дітей протягом 1-го року життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безкаравайный Б.А. Особенности кардиореспираторной адаптации у маловесных детей в неонатальном периоде / Б.А. Безкаравайный, Г.А. Соловьев // 3 турботою про дитину. — 2012. — № 4. — С. 14–17.
2. Захарова И.Н. Дефицит витаминов у детей: современные возможности коррекции / И.Н. Захарова, Е.В. Скоробогатова // Consilium Medicum. — 2004. — № 3.
3. Лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / Д. Добрянський, О. Новікова, З. Салабай [та ін.] // 3 турботою про дитину. — 2010. — № 5. — С. 10–14.
4. Мавропуло Т.К. Стан здоров'я, народжених з екстремально низькою масою тіла / Т.К. Мавропуло, Д.М. Сурков // 3 турботою про дитину. — 2012. — № 7. — С. 32–35/
5. Пальчик А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. — 2-е изд., доп. — Москва: МЕДпресс-информ, 2011. — 352 с.
6. Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
7. Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні: наказ МОЗ України № 584 від 29.08.2006 р. [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
8. Режим доступу: <http://www.who.int/childgrowth/software/ru>. — Назва з екрана.
9. Романюк О. Мала маса тіла при народженні — проблема лише раннього дитинства? / О. Романюк, К. Сміян // 3 турботою про дитину. — 2012. — № 3. — С. 3–7.
10. Суліма О.Г. Сучасні проблеми виходжування та лікування новонароджених із дуже малою масою тіла / О.Г. Суліма // Здоров'я України. — 2007. — № 18/1. — С. 49.
11. Шунько Є. Недоношена дитина — якість життя з моменту народження / Є. Шунько // 3 турботою про дитину. — 2010. — № 2. — С. 6–9.
12. Access mode: <http://pediatrics.aappublications.org>. — Title from screen.
13. Access mode: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en. — Title from screen.
14. Al Hazzani F. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial / F. al Hazzani // J. Clin. Neonatol. — 2012. — Oct.; Vol. 1 (4). — P. 181–183.
15. An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: Adjustable protein fortification of human milk / S. Alan, B. Atasay, U. Cakir [et al.] // Early Hum. Dev. — 2013. — Sep. 12.
16. Anthropometric protocols for the construction of new international fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21(st) Project / L. Cheikh Ismail, H. Knight, Z. Bhutta, W. Chumlea; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) // BJOG. — 2013. — Sep.; Vol. 120, Suppl. 2. — P. 42–47.
17. Anthropometric standardisation and quality control protocols for the construction of new, international, fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21(st) Project / L. Cheikh Ismail, H. Knight, E. Ohuma

- [et al.]; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) // BJOG. — 2013. — Sep.; Vol. 120, Suppl. 2. — P. 48—55.
18. Different fatty acid composition of serum phospholipids of small and appropriate for gestational age preterm infants and of milk from their mothers / A. Arsi?, V. Vu?i?, N. Prekajski [et al.] // Hippokratia. — 2012. — Jul.; Vol. 16 (3). — P. 230—235.
 19. On behalf of the Neonatal Data Analysis Unit and the Preterm Growth Investigator Group. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study / T.J. Cole, Y. Statnikov, S. Santhakumaran [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 2013. — Aug. 9.
 20. Preterm Infant Linear Growth and Adiposity Gain: Trade-Offs for Later Weight Status and Intelligence Quotient / M.B. Belfort, M.W. Gillman, S.L. Buka [et al.] // J. Pediatr. — 2013. — Jul. 30.
 21. Standardisation of neonatal clinical practice / Z. Bhutta, F. Giuliani, A. Haroon [et al.]; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) // BJOG. — 2013. — Sep.; Vol. 120, Suppl. 2. — P. 56—63.

Динамика показателей физического развития у преждевременно рожденных детей на первом году жизни

Т.Н. Хименко, В.Е. Михайленко, А.А. Адаховская

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Центр реабилитации детей-инвалидов благотворительного фонда «Будущее»

Цель — проследить динамику физического развития у недоношенных детей 1-го года жизни в зависимости от массы тела при рождении.

Пациенты и методы. Использованы результаты ретроспективного анализа историй развития и клинического обследования преждевременно рожденных детей. Критерии включения: срок гестации меньше 37 нед. и масса при рождении ≤ 2499 г. Критерии исключения: наличие грубых пороков развития и тяжелой органической патологии центральной нервной системы. Для анализа отобрано 150 детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет. Дети разделены на три группы с учетом массы тела при рождении.

Результаты. В группах не выявлено отличий в распределении по полу. Частота задержки физического развития в возрасте 6 мес. составляла в первой группе детей 26,87%, во второй — 77,78%, третьей — 100%. Частота задержки физического развития в возрасте 1 года — соответственно 7,46%, 33,33% и 63,16%. Дефицит веса относительно длины тела наблюдался в возрасте 6 мес. с частотой 5,97%, 33,33% и 47,37% в трех группах соответственно. В возрасте 1-го года дефицит веса встречался соответственно у 2,99%, 8,89% и 15,79% детей.

Выводы. У детей с очень низкой и экстремально низкой массой в возрасте 6 мес. достоверно чаще, чем у детей с низкой массой, встречался недостаточный и чрезмерно недостаточный вес. В 1 год отмечалась значительная положительная динамика во всех группах, но в группах с очень низкой и экстремально низкой массой сохранялся большой процент детей с задержкой физического развития. Также у детей этих групп в 6 мес. достоверно чаще встречалось истощение. На следующем этапе нашей работы планируется изучить факторы, которые потенциально могут влиять на задержку физического развития и дефицит массы тела относительно роста (истощение) у недоношенных детей на протяжении первого года жизни.

Ключевые слова: дети, недоношенные, физическое развитие.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):45–48;doi10.15574/PP.2014.60.45

The dynamics of physical development in of preterm babies during the first year of life

T.M. Khimenko, V. Ye. Mikhailenko, A.O. Adahovska

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Центр реабилитации детей-инвалидов благотворительного фонда «Будущее»

The aim of the work was to analyze the dynamics of physical development of preterm babies of the first year of life depending on the body weight after birth.

Patients and methods. It includes the results of retrospective analyses of the development and physical examination of preterm infants. The criteria of including into the research were the gestational term <37 weeks and the body weight ≤ 2499 g. The criteria of excluding were the presence of severe congenital malformations and sever organic pathology of CNS. 150 children at the age from 3 months till 5 years were examined. They were divided into three subgroups according to the weight after birth.

Results. In the groups were not observed differences in the distribution by sex. The frequency of delay of physical development aged 6 months was in the first group of children 26.87%, in the second — 77.78%, third — 100%. Frequency physical development aged 1 year was 7.46%, 33.33%, 63.16% respectively. Deficiency of weight relative to body length was observed aged 6 months with a frequency 5.97% in the first, 33.33% in the second, 47.37% in the third group. Deficiency of weight aged 1 year occur in 2.99% of babies the first group, 8.89% — in the second, 15.79% — in the third group.

Conclusion. Children with very low and extremely low weight aged 6 months significantly more likely than children with low weight occur insufficient and excessively insufficient weight. The significant positive dynamics is noticed in 1 year in all groups, but in groups of babies with very low and extremely low weight saved high percent of children with delay of physical development. Also, the children of these groups at 6 months were significantly more common exhaustion. In the next stage of our work is planned to study the factors that may affect the physical development and underweight relative growth (exhaustion) in preterm infants during the 1 year.

Key words: children, preterm babies, physical development.

Сведения об авторах:

Хименко Татьяна Николаевна — врач-педиатр, ассистент кафедры пропедевтики педиатрии ОНМедУ; ц/Центр реабилитации детей-инвалидов благотворительного фонда «Будущее». Адрес: г. Одесса, Валиховский пер., 5; тел. (048)7237484; e-mail: forhard@ukr.net.

Михайленко Вероника Евгеньевна — к.мед.н., гл. врач, детский невролог Центра реабилитации детей-инвалидов благотворительного фонда «Будущее». Адрес: г. Одесса, Валиховский пер., 5; тел. (048)7237484.

Адаховская Анастасия Алексеевна — студентка V курса I мед. ф-та Одесского национального медицинского университета. Адрес: г. Одесса, ул. Коблевская, 28/5.

Статья поступила в редакцию 18.11.2014 г.

УДК 616.2-053.31-073.4-8:612.13

І.С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко, О.Д. Жадан, Б.А. Тарасюк, О.М. Дзюба

Респіраторні порушення в новонароджених: особливості ультрасонографічної картини та стану гемодинаміки

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):49–53;doi10.15574/PP.2014.60.49

Мета — встановити ультрасонографічні особливості при респіраторних порушеннях, обумовлених респіраторним дистрес-синдромом 1-го типу та пневмоніями, у новонароджених.

Пацієнти та методи. Обстежено 56 дітей віком 0–14 днів, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених і мали прояви РДС 1-го типу (1-а група — 24 дитини) та пневмонії, викликаній внутрішньоутробною інфекцією або синдромом масивної аспірації меконію (2-а група — 25 дітей). До контрольної групи увійшли 20 новонароджених без ознак респіраторних розладів. Усім немовлятам, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, проведено клініко-лабораторні, інструментальні, ультрасонографічні дослідження (нейросонографію з оцінкою церебрального кровотоку, ехокардіографію (за розширеним протоколом), дослідження органів грудної клітки та нирок з оцінкою ниркового кровотоку та рентгенографію за показаннями). Проведення ехографії легень не є рутинним методом обстеження, але у випадках виражених дихальних розладів у новонароджених, особливо недоношених, та в разі неможливості проведення рентгенологічного обстеження, ультрасонографічне дослідження дає змогу діагностувати стан легеневої системи і обрати метод лікування. Ультрасонографічне дослідження проведено на апаратах Acuson X300 (premium edition, «Siemens», Німеччина) та My Lab Twice (« Esaote », Італія).

Результати. Обстеження стану респіраторної системи новонароджених основних і контрольної груп показало можливість оцінки ультрасонографічної картини здорових легень та їх патологічних змін. Ультрасонографічне дослідження легень є альтернативним методом діагностики пневмонії, пневмотораксу, рідини в плевральній порожнині в новонароджених із респіраторними порушеннями та дає змогу визначити динаміку патологічних змін у процесі лікування, особливо в разі неможливості проведення рентгенологічних обстежень.

Висновки. Діти, що перенесли респіраторні порушення, потребують динамічного спостереження за станом легеневої гемодинаміки, оскільки на тлі перенесеної дихальної недостатності залишкові явища потребують своєчасних профілактичних заходів протягом першого року життя. При цьому рекомендується комплексне динамічне спостереження за станом легеневої гемодинаміки з еходоплерографією.

Ключові слова: недоношені новонароджені, респіраторний дистрес-синдром, неонатальний аспіраційний синдром, вроджена пневмонія, внутрішньосерцева гемодинаміка, еходоплерографія.

Вступ

Респіраторні порушення — найбільш поширені причини патологічних станів у неонатальному періоді. Термін «респіраторні порушення» включає в себе респіраторний дистрес-синдром (РДС), неонатальний аспіраційний синдром і вроджену пневмонію. Етіологія їх різноманітна, а основні причини розвитку передусім такі:

- РДС, обумовлений незрілістю легеневої тканини і сурфактанту, які приводять до розвитку альвеолярних ателектазів, набряку і пошкодження клітин, порушень газообміну;
- вади розвитку дихальних шляхів;
- перинатальна гіпоксія та асфіксія;
- вроджені вади розвитку серцево-судинної системи;
- вроджені пневмонії [1, 2].

Також факторами ризику вважаються: несприятливий вплив на розвиток плода і новонародженого екстрагенітальних захворювань матері (цукрового діабету, вроджених вад серця, патології нирок тощо); перенесені під час вагітності вірусно-бактеріальні інфекції; ускладнення вагітності з розвитком фетоплацентарної недостатності та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії; передчасні пологи; ускладнення в пологах. Тяжка гіпоксія, як правило, поєднується із синдромом дихальних розладів і приводить до порушень гемодинаміки кардіо-респіраторної системи. Система кровообігу в кожному віковому періоді має свої особливості. Найважливішим у цьому питанні є ранній неонатальний період. Після народження дитина адаптується до нових умов — припиняється плацентарний кровотік, і функція газообміну переходить до легень, закриваються активно функціонуючі внутрішньоутробно фетальні комунікації [4]. Як відомо, легеневий кровообіг залежить від показників pCO_2 і pO_2 протилежно системному: при підвищенні pO_2 відбувається спазм легеневих

судин, а при зниженні — їх розширення, що може бути одним із чинників збереження відкритої артеріальної протоки [3]. Початок легеневого дихання супроводжується кардинальними змінами гемодинаміки: збільшення серцевого викиду лівого шлуночка; зменшення резистентності легеневої судин. Розвиток респіраторних порушень погіршує фізіологічну перебудову кровообігу [6]. Основними етіологічними чинниками порушення пристосувально-адаптаційних процесів у плода та новонародженого є патологічні зміни гемодинаміки та мікроциркуляції в системі «мати-плацента-плід». Через значні зміни структури й функції плаценти змінюється доставка до плода кисню, енергетичних і пластичних матеріалів, що приводить до розвитку хронічної гіпоксії і порушення синтезу сурфактанту.

Ультрасонографічне дослідження (УЗД) є одним із найдоступніших та інформативних методів виявлення і, певною мірою, прогнозування змін стану кардіо-респіраторної системи в новонароджених [8].

Ультрасонографічне дослідження грудної порожнини досить недавно застосовується в «дорослій» медицині, починаючи від ургентних станів і травм, до динамічного дослідження вагітних із преeklampsією. Неонатальне УЗД легень є достатньо інформативною методикою, що дає змогу оцінити стан легень, особливо в разі неможливості проведення рентгенологічного обстеження при нетранспортабельності пацієнта [7]. Системна УЗ-симптоматика застосовується в пацієнтів різного віку, враховуючи усі анатомічні структури грудної клітини (наприклад, ребра, плевральні лінії) і артефакти (дистретні Б-лінії, які є вертикальними гіперехогенними ревербераціями плевральних ліній) [5].

Мета роботи — визначити ультрасонографічні особливості при респіраторних порушеннях,

Таблиця 1

Розподіл екстрагенітальної патології в матерів, абс. (%)

Нозологія	Група спостереження абс. (%)		
	1-а (n=24)	2-а (n=25)	контрольна (n=20)
Захворювання сечовидільної системи	2 (8,3)	3 (12)	
Хронічні захворювання гепатобіліарної системи	3 (12,5)	2 (8)	2 (10)
Ревматизм	1 (4,1)		
Гіпертонічна хвороба	4 (16,6)		
Нейроциркуляторна астенія	5 (20,8)	2 (8)	2 (10)
Захворювання щитоподібної залози	2 (8,3)		
Вроджена вада серця	1 (4,1)		
Хронічні неспецифічні захворювання бронхолегеневої системи		4 (16)	
Хронічні запальні процеси статевих систем		4 (16)	1 (5)
Соматично здорові	6 (25)	10 (40)	15 (75)
Усього	18 (75)	15 (60)	5 (25)

обумовлених РДС 1-го типу та пневмоніями, у новонароджених.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 56 дітей віком 0–14 діб, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених і мали прояви РДС 1-го типу (1-а група – 24 дитини) та пневмонії, викликані внутрішньоутробною інфекцією або синдромом масивної аспірації меконію (2-а група – 25 дітей). До контрольної групи увійшли 20 новонароджених без ознак респіраторних розладів. Усім немовлятам, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, проведено клініко-лабораторні, інструментальні, ультрасонографічні дослідження (нейросонографію з оцінкою церебрального кровотоку, ехокардіографію (за розширеним протоколом), дослідження органів грудної клітки та нирок з оцінкою ниркового кровотоку та рентгенографію за показаннями). Проведення ехографії легень не є рутинним методом обстеження, але у випадках виражених дихальних розладів у новонароджених, особливо недоношених, та в разі неможливості проведення рентгенологічного обстеження, УЗД дає змогу діагностувати стан легеневої системи і обрати метод лікування. УЗД проведено на апаратах Acuson X300 (*premium edition*, «Siemens», Німеччина) та My Lab Twice («Esaote», Італія).

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі анамнестичних даних виявлено, що серед 24 жінок 1-ї групи вагітність була першою в 16 (66,7%), повторною – у 8 (33,3%) випадках. Перші пологи були у 18 (75,0%) жінок. У 2-й групі перша вагітність була в 14 (56,0%) жінок. У контрольній групі перша вагітність була в 4 (20,0%) жінок. Екстрагенітальна патологія спостерігалася в більшості жінок 1 та 2-ї групи (табл. 1). За наведеними даними, рівень екстрагенітальної захворюваності був достатньо високим у матерів дітей з основних груп дослідження.

В обох основних групах також спостерігалася висока частота хронічної гіпоксії плода та плацентарної дисфункції, ускладненої РДС. Слід зазначити, що в 1-й групі дана патологія зустрічалася майже удвічі частіше (в 75,0% випадків проти 40,0% у жінок 2-ї групи). Це обумовило високу частоту передчасних пологів і родорозрішення шляхом операції кесаревого розтину у зв'язку з розвитком РДС у 1-й групі спостереження порівняно з 2-ю і контрольною групами: у 1-й групі шляхом операції кесаревого розтину народилося 20 (83,3%) дітей, у 2-й групі – 15 (60,0%) дітей, у контрольній групі – 2 (10,0%) дітей. Дані про ступінь недоношеності в немовлят наведено в таблиці 2.

У стані асфіксії тяжкого ступеня в 1-й групі народилося 15 (62,5%) дітей, помірною – 9 (37,5%) дітей; у 2-й групі – відповідно 13 (52,0%) і 10 (40,0%) дітей, а без ознак асфіксії – 2 (8,0%) малюків.

Дослідження стану респіраторної системи у новонароджених основних та контрольної груп показали варіанти оцінки ультразвукової картини здорових легень та

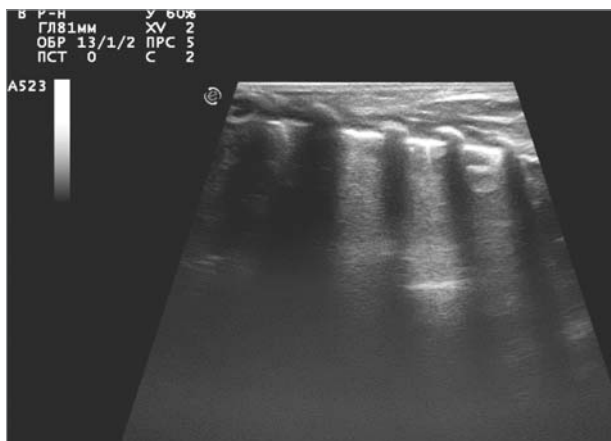


Рис. 1. Сканограма легень здорового новонародженого (варіант норми)

Таблиця 2

Розподіл за ступенем недоношеності серед новонароджених, абс. (%)

Недоношеність (ступінь)	Група спостереження, абс. (%)		
	1-а (n=24)	2-а (n=25)	контрольна (n=20)
I	6 (25)	4 (16)	1 (5)
II	11 (45,8)	1 (4)	-
III	5 (20,8)	-	-
IV	2 (8,4)	-	-
Усього	24 (100)	5 (20)	1 (5)

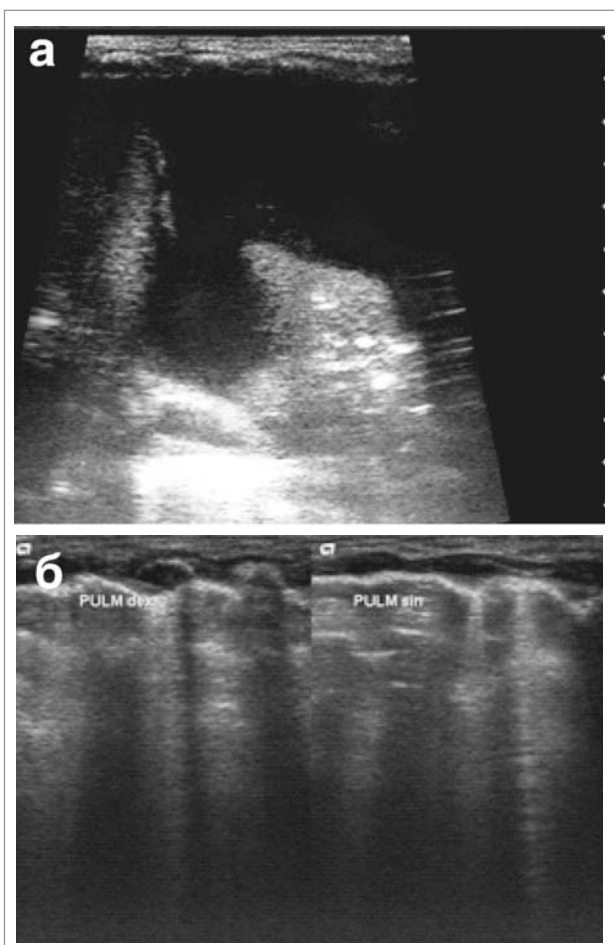


Рис. 2. Глибоко недоношена дитина, маса при народженні — 1000 г: а) — рідина в лівій плевральній порожнині, паренхіма лівої легені ущільнена з множинними ехопозитивними сигналами (пневмонічні вогнища); б) — та сама новонароджена дитина після дренивання лівої плевральної порожнини (сонограми правої та лівої легені ідентичні)

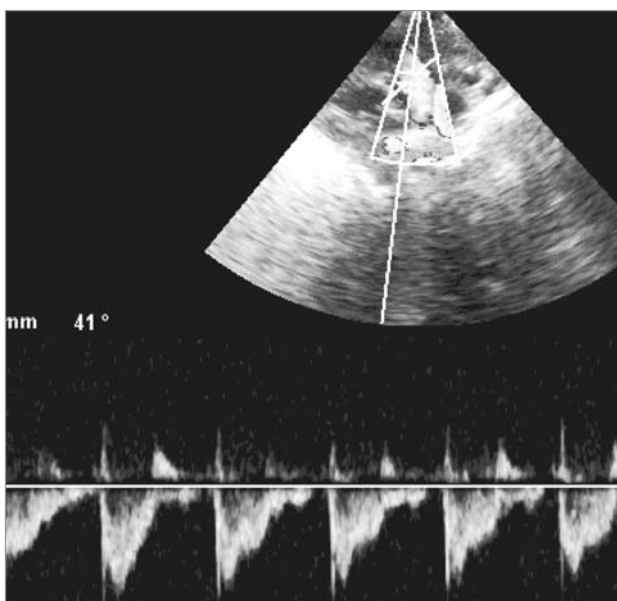


Рис. 3. Патологічний спектр кровотоку в легеневій артерії в новонародженого з респіраторним дистрес-синдромом 1-го типу

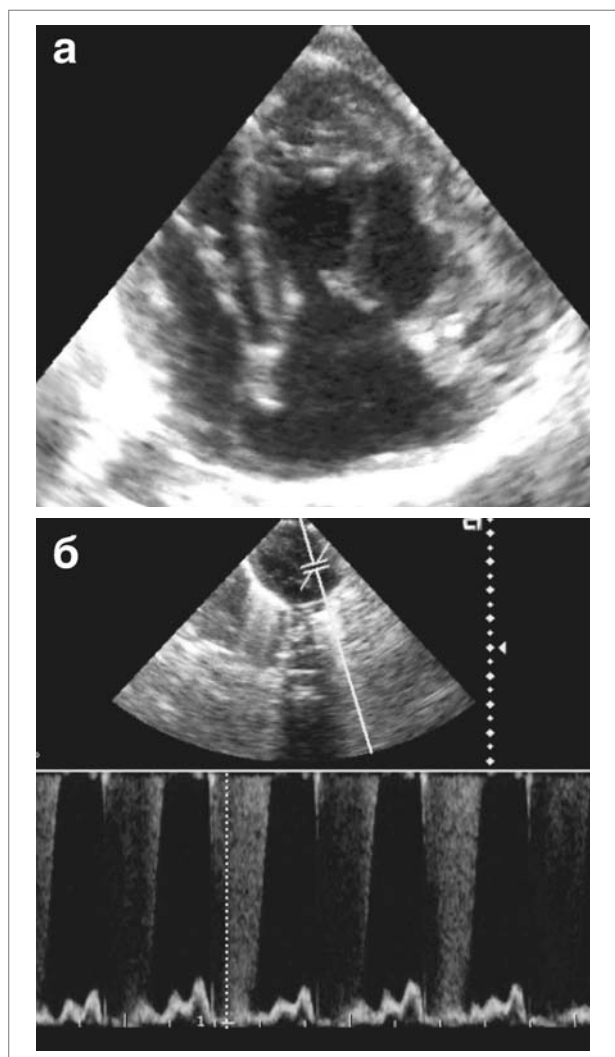


Рис. 4. Новонароджена доношена дитина, 1-а доба життя: а) — збільшення правих відділів серця, бівентрикулярна гіпертрофія міокарда; б) — значне підвищення пікової швидкості регургітаційного трикуспідального потоку і високі показники систолічного тиску в правому шлуночку

їх патологічних змін. Отримані дані дали змогу диференціювати інтактну легеню, яка мала однорідний гіпоехогенний малюнок, що змістився в такт диханню з миготливими горизонтальними ревербераціями плевральних ліній (рис. 1) від патологічного стану — розвитку пневмонічних вогнищ, набряку легенів, інтерстиціальної пневмонії та накопичення рідини в плевральній порожнині (рис. 2а, 2б).

При вивченні центральної гемодинаміки в дітей 1-ї групи виявлено збільшення показників максимальної швидкості кровотоку та максимального градієнту тиску в легеневій артерії ($V_{max}=150$ см/с, $\Delta p=9$ мм рт. ст.). При явищах легеневої гіпертензії кровотік мав W-подібний спектр (або тенденцію до нього) і показник часу прискорення менш ніж 50–70 м/с (при нормі 90–110 м/с у новонароджених контрольної групи), (рис. 3).

Отримані дані засвідчили високий рівень легеневої гіпертензії, обумовлений вогнищами ателектазів і гіпоксією, яка провокує персистенцію констрикції артеріол у легенях, що є нормальним у плода, і повинна зникати протягом неонатального періоду.

Таблиця 3

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки в новонароджених

Показник	Значення показника по групах новонароджених		
	1-а (n=24)	2-а (n=25)	контрольна (n=20)
Аорта: максимальна швидкість кровотоку, м/с максимальний градієнт тиску, мм рт. ст.	(1,56±0,41)* (9,76±0,32)*	1,27±0,63 6,45±0,63	1,26±0,49 6,35±0,58
Легенева артерія: максимальна швидкість кровотоку, м/с максимальний градієнт тиску, мм рт. ст. час прискорення, м/с	(1,33±0,45)* (7,07±0,54)* (40,24±0,54)*	(1,28±0,21)* 6,55±0,36 52,27±0,64	0,96±0,41 3,89±0,32 92,35±0,68
Мітральний клапан: максимальна швидкість кровотоку, м/с максимальний градієнт тиску, мм рт. ст.	0,88±0,43 2,52±0,55	1,09±0,45 4,75±0,54	0,80±0,25 2,56±0,44
Трикуспідальний клапан: максимальна швидкість кровотоку, м/с максимальний градієнт тиску, мм рт. ст. максимальний градієнт регургітації, мм рт. ст.	1,18±0,28 5,52±0,43 (11,1±0,43)*	1,15±0,38 2,29±0,55 (23,39±0,58)*	0,94±0,49 3,53±0,35 3,21±0,47

Примітка: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 4

Показники систолічної функції міокарда лівого шлуночка

Показник	Значення показника по групах новонароджених		
	1-а (n=24)	2-а (n=25)	контрольна (n=20)
Фракція викиду, %	(86,2±2,4)*	(54,2±4,6)*	72,5±2,5
Фракція скорочення, %	(49,9±0,2)*	28,6±0,5	37,3±0,7
Індекс маси міокарда, г/м ²	31,4±1,36	37,58±2,24	32,6±0,41
ЧСС, уд./хв	(170±16,5)*	154,4±18,5	132,5±10,2

Примітка: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою.

Персистуюча легенева гіпертензія приводить до зменшення кровотоку в легенях і право-лівого скиди крові. При проведенні ехокардіографії виявлено збільшення правих відділів серця, бівентрикулярну гіпертрофію міокарда в новонароджених, особливо в дітей 2-ї групи з проявами вродженої пневмонії (рис. 4а), значне підвищення пікової швидкості регургітаційного трикуспідального потоку і високі показники систолічного тиску в правому шлуночку (рис. 4б).

На підвищення тиску в малому колі кровообігу вказало також тривале, протягом перших місяців життя, збереження фетальних комунікацій – відкритого овального вікна та артеріальної протоки, що спостерігалось як у 1-й, так і в 2-й групах спостереження. Також відмічалася висока лабільність частоти серцевих скорочень (ЧСС) до 130–170 уд./хв. під час мінімального навантаження (плачу, підвищення рухової активності). При чому в 1-й групі спостереження такі зміни утримувалися протягом перших 3 міс. життя, тоді як у 2-й групі ЧСС нормалізувалася до кінця неонатального періоду. Імовірно, це пояснюється тим, що в 1-й групі діти народилися недоношеними, і на гемодинаміку також впливали явища незрілості регуляторних систем та анемія недоношених.

При доплерометрії спостерігалася пікова швидкість регургітаційного трикуспідального потоку і показники систолічного тиску в правому шлуночку (табл. 3).

На порушення гемодинаміки також вказало дослідження систолічної функції в новонароджених основних груп (табл. 4).

За даними, у новонароджених 2-ї групи показники систолічної функції міокарда вірогідно були зниженими,

а в 1-й групі – підвищеними, що вказало на перенапруження адаптаційно-приспосувальних механізмів.

Висновки

1. Ультразвукове дослідження легенів є альтернативним методом діагностики пневмонії, пневмотораксу, рідини в плевральній порожнині в новонароджених із респіраторними порушеннями та дає змогу визначити динаміку патологічних змін у процесі лікування, особливо в разі неможливості проведення рентгенологічних обстежень.

2. При респіраторних порушеннях у новонароджених відмічаються зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки: ознаки систолічної дисфункції лівого шлуночка, збільшення Vmax і Δр на тристулкового клапані, регургітація на тристулковому клапані, що свідчить про збереження легеневої гіпертензії, підвищення тиску в правому шлуночку.

3. Гіпоксія при респіраторних порушеннях є однією з чинників, що підтримує відкриту артеріальну протоку, тому передусім потрібне не закриття відкритої артеріальної протоки, а ліквідація гіпоксії шляхом правильної адекватної респіраторної терапії, контроль показників насичення кисню, показників кислотно-лужного балансу – тобто гомеостазу.

4. Діти, що перенесли респіраторні порушення, потребують динамічного спостереження за станом легеневої гемодинаміки, оскільки на тлі перенесеної дихальної недостатності залишкові явища потребують своєчасних профілактичних заходів протягом першого року життя. При цьому рекомендується комплексне динамічне спостереження за станом легеневої гемодинаміки з проведенням еходоплерографії.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов Г.Г. Роль нарушений гемодинамики в течение респираторного дистресс-синдрома новорожденных / Г.Г. Жданов, Д.Г. Хижняк // Тез. докладов: 3-й Рос. конгресс «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». — 2005. — С. 90—95.
2. Лебедева О.В. Особенности состояния гемодинамики у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / О.В. Лебедева // Актуальные проблемы кардиологии детей и взрослых: материалы Межрегиональной науч.-практич. конф. — Астрахань, 2007. — С. 90—94.
3. Прахов А.В. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС и синдромом дыхательных расстройств / А.В. Прахов, Л.Е. Егорская // Педиатрия. — 2008. — Вып. 1 (87). — С. 28.
4. Шарыкин А.С. Перинатальная кардиология / А. С. Шарыкин. — Москва: Волшебный фонарь, 2007.
5. Copetti R. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children / R. Copetti, L. Cattarossi // Radiol. Med. (Torino). — 2008. — Vol. 113(2). — P. 190—198.
6. Jurko F.Jr. Echocardiographic evaluation of left ventricle postnatal growth in newborn and infants / F.Jr. Jurko // Bratisl. Lek. Lysty. — 2004. — Vol. 105 (2). — P. 678—685.
7. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis / R. Copetti, L. Cattarossi, F. Macagno [et al.] // Neonatology. — 2008. — Vol. 94 (1). — P. 52—59.
8. Raimondi F. Point-of-care chest ultrasound in the neonatal intensive care unit: an Italian perspective / F. Raimondi, L. Cattarossi, R. Copetti // Neoreviews. — 2014. — Vol. 15 (1). — P. 2—6.

Респираторные нарушения у новорожденных: особенности ультразвукографической картины и состояния гемодинамики

И.С. Лукьянова, Г.Ф. Медведенко, Е.Д. Жадан, Б.А. Тарасюк, Е.Н. Дзюба

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

Цель — установить ультразвуковые и доплерографические особенности при респираторных нарушениях, обусловленных респираторным дистресс-синдромом 1-го типа и пневмониями, у новорожденных.

Пациенты и методы. Обследовано 56 детей в возрасте 0—14 суток, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных и имели проявления респираторного дистресс-синдрома 1-го типа (1-я группа — 24 ребенка) и пневмонии, вызванной внутриутробной инфекцией или синдромом массивной аспирации мекония (2-я группа — 25 детей). В контрольную группу вошли 20 новорожденных без признаков респираторных расстройств. Всем младенцам, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных, проведены клинико-лабораторные, инструментальные, включили ультразвукографические исследования (нейросонографию с оценкой церебрального кровотока, эхокардиографию (по расширенному протоколу), исследование органов грудной клетки и почек с оценкой почечного кровотока и рентгенографию по показаниям). Проведение эхографии легких не является рутинным методом обследования, но в случаях выраженных дыхательных расстройств в новорожденных, особенно недоношенных, и в случае невозможности проведения рентгенологического обследования, ультразвуковое исследование позволяет диагностировать состояние легочной системы и выбрать метод лечения. Ультразвуковое исследование проведено на аппаратах Acuson X300 (*premium edition*, «Siemens», Германия) и My Lab Twice (« Esaote », Италия).

Результаты. Обследование состояния респираторной системы новорожденных основных и контрольной групп показало возможности оценки ультразвуковой картины здоровых легких и их патологических изменений. Ультразвуковое исследование легких является альтернативным методом диагностики пневмонии, пневмоторакса, жидкости в плевральной полости у новорожденных с респираторными нарушениями и позволяет определить динамику патологических изменений в процессе лечения, особенно в случае невозможности проведения рентгенологических обследований.

Выводы. Младенцы, которые перенесли респираторные нарушения, требуют динамического наблюдения за состоянием легочной гемодинамики с применением эходопплерографии, поскольку на фоне перенесенной дыхательной недостаточности остаточные явления требуют постоянного мониторинга с применением своевременных лечебно-профилактических мероприятий на протяжении первого года жизни. При этом рекомендуется комплексное динамическое наблюдение за состоянием легочной гемодинамики с проведением эходопплерографии.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, неонатальный аспирационный синдром, врожденная пневмония, внутрисердечная гемодинамика, эходопплерография.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):49–53;doi10.15574/PP.2014.60.49

Respiratory disorders in newborn: the features of ultrasonographic picture and haemodynamic status

I.S. Lukyanova, G.F. Medvedenko, E.D. Zhdan, B.A. Tarasyuk, E.N. Dziuba

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

Object — to establish ultrasonic and dopplerographic features during the respiratory disorders caused by respiratory distress syndrome type 1 and pneumonia in newborns.

Patients and methods. A total of 56 children in the age 0–14 days, which were treated at the neonatal intensive care department and had signs of respiratory distress syndrome type 1 (1st group — 24 children) and pneumonia caused by intrauterine infection or massive aspiration meconium syndrome (2nd group — 25 children) were under observation. The control group consisted of 20 infants without signs of respiratory disorders. All infants treated at the neonatal intensive care department had passed clinical and laboratory examinations, ultrasonography (neurosonography with the assessment of cerebral blood flow, echocardiography (by extending protocol), a study of the chest and kidneys with the assessment of renal blood flow and the X-ray by indications). Holding of lung echography is not a routine method of examination, but in cases of severe respiratory disorders in infants, especially premature, and during the disability of conduct of the X-ray examination the ultrasonography allow diagnosing the state of the pulmonary system and choose a method of treatment. Ultrasound examination was performed by the use of Acuson X300 (*premium edition*, «Siemens», Germany) and My Lab Twice (« Esaote », Italy).

Results. Examination of neonatal respiratory system state of the main group and the control group had shown the possibility of assessing of the ultrasound picture of healthy lungs and their pathological changes. Ultrasound examination of the lungs is an alternative method for the diagnosis of pneumonia, pneumothorax, and fluid in the pleural cavity in infants with respiratory disorders and allows determining the dynamics of pathological changes during the treatment, especially in case of disability of X-ray examination.

Conclusions. Infants who have suffered from respiratory disorders require dynamic monitoring of the pulmonary hemodynamics state with the use of echodopplerography because for the reason of transferring residual effects of respiratory failure requires constant monitoring with the use of timely treatment and preventive measures during the first year of life. Complex dynamic monitoring of the pulmonary hemodynamics state is recommended with the echodopplerography conduction.

Key words: preterm infants, respiratory distress syndrome, neonatal aspiration syndrome, congenital pneumonia, intracardial hemodynamic, echodopplerography.

Сведения об авторах:

Лукьянова Ирина Сергеевна — д.мед.н., проф., руководитель отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-14-46.

Медведенко Галина Федоровна — к.мед.н., вед. н. сотр. отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-14-46.

Жадан Елена Дмитриевна — врач отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-14-46.

Тарасюк Борис Андреевич — д.мед.н., гл. н. сотр. отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-14-46.

Дзюба Елена Николаевна — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-14-46.

Статья поступила в редакцию 14.10.2014 г.

Е.А. Старец, В.В. Трухальская

Использование рефлюкс-анкеты для скрининговой диагностики патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):54–56;doi10.15574/PP.2014.60.54

Цель — оценить диагностическую ценность рефлюкс-анкеты для скринингового отбора детей, нуждающихся в проведении дополнительных клинико-инструментальных исследований для подтверждения наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 172 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, которые были на амбулаторном и стационарном лечении в детской городской больнице № 3 и городской клинической больнице № 9 имени проф. А.И. Минакова г. Одессы в период с июня 2012 г. по февраль 2014 г., поступавших на обследование и лечение по поводу различных соматических заболеваний. Всем детям исследуемой группы проведена оценка состояния с помощью рефлюкс-анкеты, и лишь пациентам с сумой баллов более 7 по результатам оценки рекомендовано дальнейшее обследование органов пищеварения (общеклинические и биохимические исследования, молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций гена коллагена А3, эндоскопическое исследование пищевода и желудка, pH-метрия пищевода). Эффективность и информативность метода оценены при помощи ROC-анализа, определения показателей чувствительности (Se , sensitivity) и специфичности (Sp , specificity), с 95% доверительными интервалами. В качестве «порога отсеечения» для вычисления AUC (площади под кривой) определена сумма баллов рефлюкс-анкеты, равная 7.

Результаты. При анализе результатов оценки при помощи рефлюкс-анкеты получены следующие данные: из 172 обследованных детей у 24 (13,9%, 0,29–1,66 95% ДИ) выявлен результат более 9 баллов, у 37 (21,5%, 0,61–2,62 95% ДИ) — 7 баллов, у 111 (64,5%, 0,9 – 3,188 95% ДИ) — 6 баллов и менее.

Выводы. Рефлюкс-анкета является высокочувствительным и специфичным методом для скрининговой диагностики патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей.

Рефлюкс-анкета позволяет дифференцировать детей на группы для дальнейшей диагностики с учетом ее инвазивности.

Ключевые слова: дети, гастроэзофагеальный рефлюкс, скрининг.

Введение

Заболевания органов пищеварения занимают важное место в структуре общей заболеваемости детей, а распространенность этих болезней имеет тенденцию к росту. В широком спектре хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта на одном из первых мест находятся поражения верхних отделов пищеварительного тракта, среди которых основное место занимают патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). По результатам эпидемиологических исследований, частота ГЭРБ в различных странах составляет от 2–4% до 8,7–49% [1, 3, 11]. У больных гастритом сочетанное поражение пищевода встречается примерно в 15,0% случаев, гастроэзофагеальным — 38,1%, язвенной болезнью 12-перстной кишки — в 100% случаев, и эти показатели ежегодно растут [6, 10]. Однако реальный уровень распространенности патологического ГЭР и ГЭРБ изучен недостаточно, что обусловлено разнообразием симптомов, наличием большого количества клинических вариантов заболевания, недостаточной информированностью врачей об атипичном течении болезни, а также недооценкой тяжести заболевания врачами и пациентами, самостоятельным симптоматическим лечением в домашних условиях, а также отказом от дальнейшего обследования.

Несвоевременная диагностика и лечение данного заболевания могут приводить к таким тяжелым осложнениям, как пептическая язва пищевода и ее перфорация, острые и хронические кровотечения из язвенных поражений пищевода, стенозирование и стриктуры пищевода, формирование пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода.

Всемирная организация здравоохранения определяет ГЭРБ как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка и 12-перстной кишки и характеризующееся

спонтанным и/или регулярным забросом в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [2, 4, 7].

В настоящее время ГЭРБ рассматривается как кислотозависимое заболевание. Соляная кислота является основным патогенетическим фактором ГЭРБ. Другими патогенетическими факторами, способствующими развитию заболевания, являются нарушение моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, незрелость пищевода сфинктера, снижение активности и продолжительности пищевода клиренса, замедление эвакуации желудочного содержимого [5, 9].

Установление диагноза ГЭРБ базируется на совокупности диагностических критериев: клинических, эндоскопических, гистологических, рентгенологических и т.д. Анализируя методы диагностики патологического ГЭР и ГЭРБ, следует отметить, что на скрининговом этапе точная оценка клинических симптомов может быть более результативной, чем инструментальные методы обследования, целесообразность проведения которых должна быть обоснована, так как большинство из них являются достаточно инвазивными и трудновыполнимыми у детей.

Цель работы — оценить диагностическую ценность рефлюкс-опросника (рефлюкс-анкеты) для скринингового отбора детей, нуждающихся в проведении дополнительных клинико-инструментальных исследований для подтверждения наличия патологического ГЭР или ГЭРБ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 172 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, которые получали амбулаторное и стационарное лечение в детской городской больнице № 3 и городской клинической больнице № 9 имени проф. А.И. Минакова г. Одессы в период с июня 2012 г. по февраль 2014 г., поступили на обследование и лечение по поводу различных соматических заболеваний.

У 64 (37%) детей были сопутствующие жалобы, связанные с желудочно-кишечным трактом.

Всем детям исследуемой группы проведена оценка состояния с помощью рефлюкс-анкеты, и лишь пациентам с сумой баллов более 7 по результатам оценки рекомендовано дальнейшее обследование органов пищеварения (общеклинические и биохимические исследования, молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций гена коллагена А3, эндоскопическое исследование пищевода и желудка, рН-метрия пищевода).

Прототипом рефлюкс-анкеты является опросник из американского протокола диагностики и лечения ГЭРБ. Данный опросник переработан и адаптирован в соответствии с унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи детям с ГЭРБ, принятым в Украине согласно приказу № 59 МЗ Украины от 29.01.2013 г. Адаптация анкеты включала следующие аспекты:

— внесены изменения в выборку вопросов, в которых объективную оценку состояния ребенка могут провести родители;

— проведена конвертация единиц измерения на используемые в Украине, а именно: 1 жидкая унция составляет примерно 28,4 мл жидкости, 1 столовая ложка — 15 мл, соответственно 1 унция приблизительно равна 2 столовым ложкам жидкости.

Эффективность и информативность метода оценены при помощи ROC-анализа, определения показателей чувствительности (*Se, sensitivity*) и специфичности (*Sp, specificity*), с 95% доверительными интервалами. В качестве «порога отсечения» для вычисления AUC (площади под кривой) определена сумма баллов

рефлюкс-анкеты, равная 7. Пример используемой анкеты представлен на рисунке 1.

На первом этапе проведен опрос родителей с соблюдением основных биоэтических принципов. Ответы на 11 вопросов рефлюкс-анкеты оценены определенным количеством баллов. В зависимости от количества набранных баллов дети разделены на две группы. Первая группа (результат согласно бальной оценке составлял ниже 7 баллов) не требовала дальнейшего обследования и наблюдения по поводу возможного наличия патологического ГЭР. Вторая группа (результат согласно бальной оценке 7 баллов и выше) направлялась на дальнейшее обследование, которое включало общеклинические и биохимические исследования, молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций гена коллагена А3, эндоскопическое исследование пищевода и желудка, рН-метрию пищевода.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов оценки при помощи рефлюкс-анкеты получены следующие данные: из 172 обследованных детей у 24 (13,9%, 0,29–1,66 95% ДИ) выявлен результат более 9 баллов, у 37 (21,5%, 0,61–2,62 95% ДИ) — 7 баллов, у 111 (64,5%, 0,9–3,188 95% ДИ) — 6 баллов и менее.

На следующем этапе исследования дети с результатом 7 баллов и более были направлены на дальнейшее обследование. В результате дальнейшего обследования у 4 (16,7%, 0,14–7,44 95% ДИ) детей выявлена ахалазия пищевода (К 22.0), у 9 (37,5%, 0,2–3,12 95% ДИ) детей — ГЭР с эзофагитом (К 21), у 10 (41,6%, 0,62–10,06 95% ДИ) больных — гастрит (К 29.7), у 1 (4,2%, 0,06–16,63 95% ДИ) ребенка — гастродуоденит (К 29.9).

ФИО _____	№ _____
1. Как часто Ваш ребёнок срыгивает?	
<ul style="list-style-type: none"> • От 1 до 3 раз в день (1) • От 3 до 5 раз в день (2) • Больше 5 раз в день (3) 	
2. Сколько (количество) срыгивает Ваш ребёнок?	
<ul style="list-style-type: none"> • От чайной до столовой ложки (1) • От 1 столовой ложки до 2 (2) • Больше 2 столовых ложек (3) 	
3. Срыгивания беспокоят Вашего ребёнка?	
(Да (2) / Нет (0))	
4. Отказывается ли Ваш ребёнок от кормления, даже если он голоден?	
(Да (2) / Нет (0))	
5. Трудно ли Вашему ребёнку набирать вес?	
(Да (1) / Нет (0))	
6. Плачет ли Ваш ребёнок во время или после кормления?	
(Да (3) / Нет (0))	
7. Считаете ли вы, что Ваш ребёнок беспокоен больше, чем обычно?	
(Да (1) / Нет (0))	
8. Сколько часов в день Ваш ребёнок беспокоен?	
<ul style="list-style-type: none"> • От 1 до 3 часов (1) • Более 3 часов (2) 	
9. Вы считаете, что Ваш ребёнок икает больше, чем большинство детей?	
(Да (1) / Нет (0))	
10. Ваш ребёнок во время приёма пищи беспокоен?	
(Да (2) / Нет (0))	
11. Переставал ли Ваш ребёнок когда-либо дышать во время бодрствования?	
При этом наблюдалось изменение цвета лица?	
(Да (6) / Нет (0))	
Заключение: _____	
Вероятно reflux > 9	
Возможно reflux > 7	
Отсутствие reflux ≤ 6	

Рис. 1. Рефлюкс-анкета для скрининговой диагностики патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей

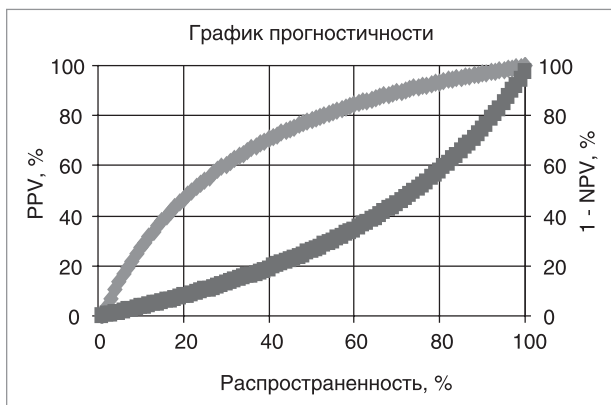


Рис. 2. Эффективность рефлюкс-анкеты в диагностике рефлюкса у детей по результатам ROC-анализа

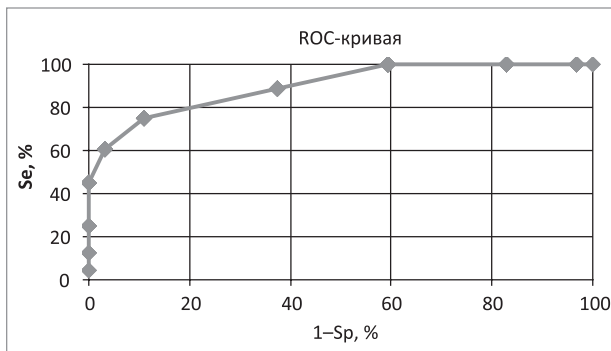


Рис. 3. Графическое изображение прогностичности рефлюкс-анкетирования

Оценка эффективности рефлюкс-анкеты в диагностике рефлюкса у детей по результатам ROC-анализа представлена на рисунках 2 и 3.

Результаты проведенного нами качественного исследования позволили оценить эффективность диагностического метода, то есть способность выявлять определенные патологические изменения. Как видно из приведенных выше рисунков, эффективность и чувствительность использования рефлюкс-анкеты для скринингового первичного выявления патологического ГЭР являются высокими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте / Ю.В. Белоусов // Здоров'я України. — 2007. — № 5. — С. 24—25.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология дитячого віку / Ю.В. Белоусов. — Киев: СПД Коляда О.П., 2007. — 440 с.
3. Бронхолегочная и отофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С.Г. Бурков, А.Т. Арутюнов, Е.П. Алексеев, Г.Л. Юренев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — № 1. — С. 35—42.
4. Волосовец О.П. Сучасний погляд на проблему порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу / О.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, Ю.В. Карулина // Здоровье ребенка. — 2007. — № 5 (114). — С. 7—9.
5. Ивашкин В. Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В.Т. Ивашкина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 208 с.
6. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Т.Г. Завикторина, Е.В. Стрига, Ю.Б. Соколова [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 7. — С. 88—89.
7. Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей: наказ МОЗ України від 26.05.2010 р. № 438 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
8. Циммерман Я.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение / Я.С. Циммерман, Л.Г. Воложанина // Клиническая медицина. — 2007. — № 1. — С. 16—24.
9. Щербак П.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / П.Л. Щербак // Болезни органов пищеварения. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 42—47.
10. Childhood functional gastrointestinal disorders / A. Rasquin, Di Lorenzo, D. Forbers [et al.] // Adolesc. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 130 (5). — P. 1527—1537.
11. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence based consensus / M.F. Varil, S.V. Van Zanten, P.E. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 101. — P. 1900—1920.

Використання рефлюкс-анкети для скринінгової діагностики патологічного гастроэзофагеального рефлюксу в дітей

О.О. Старець, В.В. Трухальська

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Мета — оцінити діагностичну цінність рефлюкс-анкети для скринінгового відбору дітей, які потребують проведення додаткових клініко-інструментальних досліджень для підтвердження наявності патологічного гастроэзофагеального рефлюксу або гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби.

Пацієнти та методи. Під наглядом перебувало 172 дитини віком від 3 місяців до 3 років, які знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в дитячій міській лікарні № 3 та міській клінічній лікарні № 9 імені проф. О.І. Мінакова м. Одеси в період з червня 2012 р. по лютий 2014 р., що надходили на обстеження і лікування різних соматичних захворювань. Усім дітям досліджуваної групи проведено оцінку стану за допомогою рефлюкс-анкети, і лише пацієнтам із сумою балів понад 7 за результатами оцінки рекомендовано подальше обстеження органів травлення (загальноклінічні та біохімічні дослідження, молекулярно-генетичне обстеження для виявлення мутацій гена колагену А3, ендоскопічне дослідження стравоходу та шлунка, рН-метрія стравоходу). Ефективність та інформативність методу оцінено за допомогою ROC-аналізу, визначення показників чутливості (Se, sensitivity) і специфічності (Sp, specificity), з 95% довірчими інтервалами. В якості «порога відсікання» для обчислення AUC (площі під кривою) визначено суму балів рефлюкс-анкети, рівну 7.

Результати. При аналізі результатів оцінки за допомогою рефлюкс-анкети отримано такі дані: з 172 обстежених дітей у 24 (13,9%, 0,29–1,66 95% ДІ) виявлено результат понад 9 балів, у 37 (21,5%, 0,61–2,62 95% ДІ) — 7 балів, у 111 (64,5%, 0,9–3,188 95% ДІ) — 6 балів і менше.

Висновки. Рефлюкс-анкета є високочутливим і специфічним методом для скринінгової діагностики патологічного гастроэзофагеального рефлюксу в дітей. Рефлюкс-анкета дає змогу диференціювати дітей на групи для подальшої діагностики з урахуванням її інвазивності.

Ключові слова: діти, гастроэзофагеальний рефлюкс, скринінг.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):54–56;doi10.15574/PP.2014.60.54

Using reflux-screening questionnaire for screening diagnosis of pathological gastroesophageal reflux in children

E.A. Starets, V.V. Truhalskaya

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Purpose. To evaluate the diagnostic value of reflux-screening questionnaire for screening children which need for additional clinical and instrumental studies to confirm the presence of pathologic gastroesophageal reflux, or gastroesophageal reflux disease.

Material and methods: We observed 172 children aged from 3 months to 3 years who were on outpatient and inpatient treatment in a children's hospital number 3 and City Clinical Hospital № 9, Odessa during the period from June 2012 to February 2014, coming in at the examination and treatment of various somatic diseases. All children of the studied group were evaluated using state-reflux questionnaire and only patients with more than 7 points were recommended further examination of the digestive system (general clinical and biochemical studies, molecular genetic testing to identify gene mutations collagen A3, endoscopic examination of the esophagus and gastric pH monitoring of the esophagus). Efficiency and informative method were evaluated using ROC-analysis, identify indicators of sensitivity (Se, sensitivity) and specificity (Sp, specificity), with 95% confidence intervals. As the «cutoff» for calculating the AUC (area under the curve) was determined reflux score equal profiles 7.

Results: The analysis of the assessment results using reflux questionnaire following data were obtained: of 172 children surveyed, 24 (13.9%, 0.29 — 1.66; 95% CI) was observed result of more than 9 points, 37 (21.5% 0.61 — 2.62 95% CI) — 7 points, in 111 (64.5%, 0.9 — 3.188, 95% CI) — 6 points or less. Conclusions. Reflux questionnaire is highly sensitive and specific method for diagnostic screening pathological gastroesophageal reflux in children. After questioning by a reflux profiles it is possible to differentiate the children into groups for further diagnosis because of its invasiveness.

Key words: children, gastroesophageal reflux, disease screening.

Сведения об авторах:

Старец Елена Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педиатрии Одесского национального медицинского университета. Адрес: г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел. (048) 723-83-33

Трухальская Виктория Викторовна — ассистент каф. пропедевтики педиатрии Одесского национального медицинского университета; Одесская городская детская клиническая больница №1 им. Б.Я.Резника. Адрес: г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел. (048) 723-74-84

Статья поступила в редакцию 28.10.2014 г.

УДК 616.36-002-036.8-053.36

Н.Ф. Чернега

Этиологическая структура и клиничко-параклиническая характеристика вирусных гепатитов у детей раннего возраста

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):57–60;doi10.15574/PP.2014.60.57

Цель — изучить этиологическую структуру и клиничко-параклинические особенности вирусных гепатитов у детей раннего возраста.**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ 133 историй болезни детей раннего возраста в период 2005–2013 гг., поступивших в отделение проблем питания и заболеваний детей раннего возраста с подозрением на заболевание печени.**Результаты.** Вирусные поражения печени составляют около 50% случаев, преобладает CMV-гепатит (55,8%), который в 11,5% случаев сочетается с HSV 6-го типа. Инфекция EBV у детей раннего возраста имеет низкий удельный вес (3,8%) и протекает в равных случаях как на фоне клинически выраженной формы инфекции, так и реализуется как врожденный. Вирусные гепатиты В и С представлены в 21,2% и 13,5% случаев соответственно.**Выводы.** Значимым является фактор инфицированности родителей, наиболее высокий — среди детей с CMV-гепатитом. Клиническая картина вирусных гепатитов характеризуется значительным полиморфизмом, без особенностей. Вирусные гепатиты В и С в большинстве случаев имеют малосимптомное течение, ведущими физикальными проявлениями являются гепатомегалия и желтуха. Холестатический синдром наиболее выражен у детей с CMV-гепатитами. EBV-гепатит у детей раннего возраста имеет благоприятное течение.**Ключевые слова:** вирусный гепатит, течение, дети раннего возраста.

Введение

Вирусные поражения печени у детей являются одними из наиболее весомых причинных факторов в структуре поражения гепатобилиарной системы. Данные по распространенности и удельному весу среди детей весьма вариабельны, официальная статистика касается вирусов гепатитов В и С и колеблется в зависимости от возраста, географического региона, социально-экономических показателей страны и иммунизации населения.

Наибольшую значимость в структуре вирусных поражений печени среди населения имеют вирусные гепатиты В (HBV) и С (HCV). Их актуальность в раннем возрасте определяется неуклонным ростом инфицирования женщин детородного возраста и риском перинатальной передачи с потенциальной возможностью формирования первично-хронических форм [4]. Украина принадлежит к региону со средним уровнем распространения HBV среди населения, перинатальная передача вируса В от инфицированной матери в мире, по данным разных авторов, колеблется в пределах 1–15% [8]. Распространенность HCV в мире составляет 0,5–16%, в Украине регистрируется массовое распространение инфекции. Показатель инфицирования детей от матерей составляет 4–5%, риск увеличивается в зависимости от степени вирусемии матери, а также от наличия у матери вируса иммунодефицита (HIV) [1]. По нашим данным, перинатальная инфекция вирусами гепатитов В и С регистрируется в 37,5% и 30,8% случаев соответственно, в большей степени (42,8%) при коинфекции HCV и HIV [8].

Потенциально гепатотропными вирусами, которые могут привести к развитию гепатита, являются Епштейн-Барр вирус (EBV) и цитомегаловирус (CMV). Достоверной статистики распространения EBV и CMV гепатитов у детей нет, по научным публикациям, заболеваемость имеет постоянную тенденцию к увеличению [2]. Сообщения о клиничко-параклинических особенностях при гепатитах, обусловленных EBV и CMV инфекцией, в литературе немногочисленны, наибольшее количество исследований у детей раннего возраста посвящено изучению CMV-гепатита, инфицирование которым у детей первого года жизни занимает 10–43,9% среди всех гепатитов [7]. Сообщения о гепатитах, вызванных EBV, носят разроз-

ненный характер и представляют собой процесс, связанный преимущественно с инфекционным мононуклеозом. EBV-гепатиты как самостоятельная форма представлены широким спектром клинических проявлений, не отличаются от других вирусных гепатитов и могут иметь как врожденный, так и приобретенный характер.

Структура вирусных поражений печени у детей первых лет жизни, кроме патологии, характерной для детей старшего возраста, включает в себя и врожденные вирусные инфекции с синдромом гепатита. Врожденное поражение печени вызывает преимущественно группу TORCH инфекций, в которую, кроме перечисленных CMV и EBV, входят и другие герпетические вирусы. За последние годы более часто сообщается о причинной роли вирусов герпеса (HSV) 2, 6 и 7 типов парвовируса 19, вируса ветряной оспы, адено- и энтеровирусов, которые могут вызывать молниеносные формы гепатита у детей первых месяцев жизни [7]. Структура вирусных поражений печени у детей первого года жизни занимает значительную часть врожденных и перинатальных инфекций, клиническое течение часто сопровождается признаками системного поражения.

В целом, вирус-индуцированные поражения печени у детей раннего возраста имеют широкий этиологический спектр, отмечается постоянная тенденция к росту патологии. Поражения могут формироваться при врожденной и приобретенной инфекции, а высокий уровень обменных процессов в «незрелой» печени создает хорошие условия для репликации и размножения вирусов и быстро приводит к срыву компенсаторных реакций [7]. Реализация болезни, по данным литературы, при разных вирусных поражениях вариабельна. Отмечается высокая вероятность формирования первично-хронического процесса при поражении вирусами гепатитов В и С, при этом цитомегаловирусный гепатит в 35% случаев у детей раннего возраста заканчивается выздоровлением [2]. Таким образом, актуальными являются исследования, посвященные изучению этиологии и клиничко-параклинических особенностей вирусных гепатитов у детей раннего возраста.

Цель работы — изучить этиологическую структуру и клиничко-параклинические особенности вирусных гепатитов у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ 133 историй болезни детей раннего возраста в период 2005–2013 гг., поступивших в отделение проблем питания и заболеваний детей раннего возраста с подозрением на заболевание печени. Поражение печени верифицировано на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов биохимического обследования, ультразвукового исследования печени. Вирусные гепатиты диагностированы по наличию маркеров: HBV (HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV), HCV (анти-HCV IgM, РНК HCV), специфических антител к вирусам CMV, EBV, HSV 2, 6, 7 классов М и G, ДНК CMV и ДНК EBV в крови и слюне. Врожденная вирусная инфекция диагностирована при выявлении у больных маркеров сразу после рождения или первые 6 месяцев жизни ребенка и при обнаружении маркеров вирусной инфекции у матери.

Степень активности воспалительного процесса определена по уровню трансаминаз (АЛТ и АСТ): 1,5–2 нормы – минимальная, 3–5 норм – слабо выраженная, 5–9 норм – умеренная, 10 норм и более – высокая [5].

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики с расчетом средней арифметической (М) и средней ошибки (m). Достоверность различий сравниваемых показателей определена по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анализа, с учетом исключения больных токсическим гепатитом (5 детей), гемолитической болезнью новорожденных (23 ребенка) этиологическая структура заболеваний печени среди госпитализированных детей представлена в таблице 1.

Общее количество детей раннего возраста с поражением печени вирусной этиологии составило 49,5% случаев. Такое соотношение в структуре существенно отличалось от структуры у детей старшего возраста, в которой, по данным эпидемиологических исследований, вирусные поражения печени заняли около 76,0% случаев [6]. Особенностью изученных данных в соотношении с детьми старшего возраста был высокий (21,9%) удельный вес гепатитов с невыясненной этиологией, так называемых криптогенных. Такие данные объясняются, в первую очередь, недостаточными доступностью и возможным объемом диагностики заболеваний печени на современном этапе, а удельный вес может быть представлен как инфекционными, так и неинфекционными заболеваниями.

В большинстве случаев среди причин вирусных гепатитов были гепатиты, обусловленные реализацией TORCH-инфекции (65,4%). Вирусные гепатиты В и С выявлены у 34,7%, среди них гепатит В – 21,2%, гепатит С – 13,5% (табл. 2).

Положительные маркеры TORCH-инфицирования наблюдались у 59,6% матерей детей с врожденными вирусными гепатитами. Среди них в 96,8% случаев выявлена

Таблица 1
Распределение обследованных детей по этиологии поражения печени, абс.

Группа по этиологии	Количество детей
Вирусные гепатиты	52 (49,5)
Гепатиты, связанные с врожденными нарушениями обмена веществ, врожденными наследственными заболеваниями	18 (17,1)
Врожденные аномалии развития	12 (11,4)
Криптогенные гепатиты	23 (21,9)
Всего	105 (100,0)

Таблица 2
Распределение детей, больных вирусными гепатитами, по этиологии и возрасту, активности воспалительного процесса

Вирус гепатита, количество детей	Возраст при первичной диагностике, мес.	АЛТ, ед/мл
CMV (29)	6,2±1,3	125±24,1
HBV (11)	14,5±0,8	204±35,1
HCV (7)	11,5±2,1	78±2,3
EBV (2)	2,9±0,7	90±3,5
CMV±HSV 6 (3)	4,1±1,0	100±0,7

Таблица 3
Частота факторов риска инфицирования у детей с вирусными гепатитами, абс. (%)

Фактор риска	CMV (n=29)	HBV (n=11)	HCV (n=7)	CMV±HSV (n=3)	EBV (n=2)
Инфицирование родителей	18 (62,0)	5 (45,5)	3 (42,8)	3 (100,0)	1 (50,0)
Неопределенный фактор	11 (38,0)	2 (18,2)	3 (42,8)	-	1 (50,0)
Парентеральные манипуляции	-	4 (36,4)	1 (14,3)	-	-

CMV инфекция, которая у двоих детей сочеталась с токсоплазмозом, у троих – с HSV 6-го типа. Среди детей, которые болели HBV-гепатитом, в одном случае мать перенесла острый HBV во время беременности. В четырех случаях матери имели хронический HBV-гепатит. Матери трех детей с HCV были больны хроническим HCV-гепатитом (табл. 3).

Актуальным остается инфицирование, связанное с парентеральными манипуляциями, в первую очередь с вирусными гепатитами В и С. Инфицирование во время гемотрансфузий, инфузионной терапии и хирургических вмешательств имели место у четырех детей с гепатитом В и одного ребенка с гепатитом С. У детей с коинфекцией гепатитами CMV и HSV в 100% случаев были инфицированы родители, однако сроки реализации (4,1±1,0) могут указывать не только на трансплацентарный путь заражения, но и на возможность инфицирования во время кормления грудным молоком. В 32,7% причину инфицирования среди всех детей с гепатитами вирусной этиологии установить невозможно.

Течение и последствия гепатитов в раннем возрасте определяются разными факторами. Среди них вирусная нагрузка, состояние иммунитета ребенка и наличие преморбитного фона. Проявления HBV-гепатита во многом определены взаимосвязью иммунной системы организма ребенка и вируса. В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, которые не всегда последовательно сменяют друг друга и характеризуются присутствием или отсутствием HBeAg. Механизмы сероконверсии не известны, однако предполагается, что возраст ребенка на момент HBV-инфекции, генотип вируса и иммунная система хозяина влияют на этот процесс. По данным серологического исследования крови, у трех больных HBV диагностирована фаза репликации вируса, у двух – фаза интеграции. HBeAg-положительный вариант обнаружен у 27,2% детей. Течение инфекции в 63,6% случаев имело малосимптомное течение, в клинической картине отмечались диспепсические явления, нестойкие с примесью слизи опорожнения, у трех детей – преходящая желтуха. Основным проявлением, по данным физикального обследования больных, была гепатомегалия (81,8%), степень выраженности не всегда соотносилась со степенью тяжести заболевания. Гепатомегалия сопровождалась увеличением селезенки.

ки (36,3%). Синдром цитолиза наблюдался у 54,5% детей с минимально и слабо выраженной активностью, два ребенка имели повышение АЛТ выше 5 норм. У детей с острым активным течением (36,4%) отмечалось повышение уровней трансаминаз выше 10–15 норм, в 100% случаев наблюдалась желтуха.

Дети с HCV-гепатитом в большинстве случаев имели малосимптомное течение. Клинические симптомы гепатита (гепатомегалия, диспепсический синдром, слабой интенсивности желтуха) отмечались у 42,8% детей, у остальных — уровень трансаминаз был выше 1,5–3 норм, желтуха не наблюдалась. Астеновегетативные проявления, геморрагические симптомы, выраженная спленомегалия в обследованных нами детей не отмечалась. У обследованных детей наиболее характерными признаками были не клинические симптомы и даже не уровни трансаминаз, а серологические маркеры HCV-инфекции и наличие РНК HCV.

Клинические проявления как врожденного, так и приобретенного CMV-гепатита включали желтуху (91,1%), разную степень гепатоспленомегалии (86,4%), интоксикационный синдром (57,0%), диспепсические проявления (36,0%), эпизоды ахолического стула, транзиторную неврологическую симптоматику. Уровни АЛТ и АСТ были выше двух норм в 36,0% случаев, в большинстве случаев (59,0%) активность была слабо выраженной, у 5,0% детей — умеренной. Клиническая картина не имела специфических проявлений, явные признаки инфекционного заболевания при рождении у детей не наблюдались. Один ребенок с CMV-гепатитом имел признаки системного вирусного поражения, активность воспалительного процесса в печени была слабо выраженной.

EBV-гепатит в структуре вирусных гепатитов имел место в двух случаях. У одного ребенка он проявился после перенесенного инфекционного мононуклеоза, один

имел врожденное инфицирование, клинические проявления которого наблюдались с первого месяца жизни. Клиническое течение в обоих случаях характеризовалось клинико-лабораторными показателями по типу острого гепатита с легким течением, безжелтушными формами. Гепатомегалия определялась клинически в остром периоде инфекционного мононуклеоза, повышение АЛТ длилось в течение 10 дней острого периода. Ребенок с врожденными проявлениями в клинической картине имел диспепсические явления, минимальное повышение трансаминаз. В обоих случаях EBV-гепатит закончился выздоровлением.

Выводы

Таким образом, вирусные гепатиты у детей раннего возраста в структуре поражений печени составляют около половины случаев, в большинстве случаев преобладает CMV-гепатит (55,8%), который в 11,5% случаев сочетается с HSV-6. Инфекции EBV у детей раннего возраста имеет низкий удельный вес (3,8%) и протекает в равных случаях как на фоне клинически выраженной формы инфекции, так и реализуется трансплацентарно. Вирусный гепатит В занимает 21,2%, гепатит С — 13,4% случаев. Определенное место занимает фактор инфицированности родителей, наиболее высокий — среди детей с CMV-гепатитом, что свидетельствует о высоком риске распространения вирусных гепатитов в будущем.

Клиническая картина вирусных гепатитов характеризуется значительным полиморфизмом, отличительных особенностей среди вирусных поражений не наблюдается. Вирусные гепатиты В и С в большинстве случаев имеют малосимптомное течение, ведущие физикальные проявления — гепатомегалия и желтуха. Холестатический синдром наиболее выражен у детей с CMV-гепатитами. EBV-гепатит у детей раннего возраста имеет благоприятное течение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березенко В.С. Лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей на сучасному етапі [Електронний ресурс] / В.С. Березенко // *Новості медицини і фармації. Інфекційні захворювання, гепатологія* (281) 2009. — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com>. — Название с экрана.
2. Герпесвирусные гепатиты у детей / В.Ф. Учайкин, А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина // *Педиатрия*. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 136–142.
3. Клинико-параclinical особенности течения гепатитов В и С у детей раннего возраста с перинатальным инфицированием / О.Г. Шадрин, Н.Ф. Чернега, С.В. Джукарева [и др.] // *Неонатология, хирургия и перинатальная медицина*. — 2014. — Т. IV, № 2 (12). — С. 96–100.
4. Крамарев С.А. Вирусные гепатиты у детей [Электронный ресурс] / С.А. Крамарев // *Здоровье Украины*. — 2013. — Режим доступа: <http://www.health-ua.org/archives/immuno/4.html>. — Название с экрана.
5. Сучасні критерії діагностики та підходи до лікування хронічного гепатиту у дітей // *Методичні рекомендації*. — Київ, 2010.
6. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чердиченко. — Москва: Новая волна, 2003. — 432 с.
7. Хаертынов Х.С. Клинико-эпидемиологические особенности неонатальных гепатитов / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, Э.Р. Низамова // *Казанский мед. журнал*. — 2012. — Т. 93, № 6. — С. 921–925.
8. Шагинян В.Р. Перинатальная передача вирусов гепатитов В и С и основные направления ее профилактики / В.Р. Шагинян // *Перинатология и педиатрия*. — 2004. — № 1. — С. 63–67.

Етіологічна структура та клініко-параclinical характеристика вірусних гепатитів у дітей раннього віку

Н.Ф. Чернега

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

Мета — вивчити етіологічну структуру та клініко-параclinical особливості вірусних гепатитів у дітей раннього віку.

Пацієнти та методи. Наведено ретроспективний аналіз 133 історій хвороб дітей раннього віку в період 2005–2013 рр., госпіталізованих у відділення проблем харчування та захворювань дітей раннього віку з підозрою на захворювання печінки.

Результати. Вірусні ураження печінки становлять близько 50% випадків, переважає CMV-гепатит (55,8%), який в 11,5% випадків поєднується з HSV 6-го типу. Інфекція EBV у дітей раннього віку становить низьку частку (3,8%) і перебігає в однакових випадках як на фоні клінічно вираженої форми інфекції, так і реалізується як вроджена. Вірусні гепатити В і С виявлені в 21,2% і 13,5% випадків відповідно.

Висновки. Значущим є фактор інфікованості батьків, найбільш високий — серед дітей з CMV-гепатитом. Клінічна картина вірусних гепатитів характеризується значним поліморфізмом, без особливостей. Вірусні гепатити В і С у більшості випадків мають малосимптомний перебіг, провідними фізикальними проявами є гепатомегалія і жовтяниця. Холестатичний синдром найбільш виражений у дітей з CMV-гепатитами. EBV-гепатит у дітей раннього віку має сприятливий перебіг.

Ключові слова: вірусний гепатит, перебіг, діти раннього віку.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):57–60;doi10.15574/PP.2014.60.57

Etiological structure, clinical and paraclinical characteristics of the children's acute virus hepatitis

N.F. Chernega

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Purpose — to study the etiological structure, clinical and paraclinical features of children's acute viral hepatitis.

Patients and methods. It was carried out a retrospective analysis of 133 early-aged children' case histories. The period is from 2005 to 2013. All patients were hospitalized to the department of the nutrition problems and early-aged children's diseases with the suspicion to have some liver disease.

Results. The viral liver diseases make up about the half of all cases. The most prevalent is CMV-hepatitis (55.8%) which in 11.5% of the all cases is combined with HSV-6. Children's EBV infection has a low unit weight (3.8%). It can occur in two cases: as the clinically significant form of infection and also can be implemented as inherent disease. Viral hepatitis B and C are presented in 21.2% and 13.5% accordingly. A significant factor is the parents' infections.

Conclusion. This factor is the highest among children with CMV hepatitis. The clinical picture of the acute viral hepatitis is characterized by the appreciable polymorphism, distinctive features were not observed. Acute viral hepatitis B and C in the majority of cases have oligosymptomatic clinical course. The leading physical manifestations are hepatomegaly and jaundice. Children with CMV hepatitis have a quite expressed cholestatic syndrome. Children's EBV-hepatitis has favourable course.

Key words: acute viral hepatitis, early-age children, clinical course.

Сведения об авторах:

Чернега Наталья Федоровна — к.мед.н., ст. научный сотрудник отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины»; ул. П. Майбороды, 8, г. Киев; служеб. тел. +38 (044) 483-62-51.

Статья поступила в редакцию 21.11.2014 г.

НОВОСТИ

У детей неконтролируемая астма приводит к ухудшению психического здоровья

Австралийские ученые считают, что у детей неконтролируемая астма, которая наблюдается у больных при неадекватном лечении или в его отсутствие, повышает риск развития различных психических и психологических расстройств, не говоря уже об ухудшении соматического здоровья.

Сотрудники неправительственной организации Asthma Australia опросили более 500 жителей страны в возрасте от 12 до 25 лет, страдающих бронхиальной астмой о том, с помощью каких средство они контролируют протекание заболевания.

Затем все участники опроса прошли тестирование с помощью специальной шкалы (шкала Кесслера для оценки дистресса — Kessler Psychological Distress Scale).

Было установлено, что у каждого пятого участника (то есть у 20%) наблюдались серьезные психологические проблемы, а у 30% такие проблемы носили умеренный характер.

Вместе с тем в общей популяции умеренные и слабо выраженные проблемы психологического характера наблюдаются не более чем у 24% представителей этой возрастной группы.

Ученые обнаружили связь между уровнем контроля бронхиальной астмы и риском развития проблем психологического и психического характера: чем больше астматических приступов наблюдалось у испытуемых на протяжении года, тем выше была вероятность развития у них таких проблем.

«Ухудшение общего самочувствия, одышка, вызванная неконтролируемой астмой, является тяжелым стрессом для организма, что может спровоцировать развитие серьезных проблем психологического характера», — отмечает руководитель этого исследования профессор Саймон Баулер (Simon Bowler).

Источник: <http://med-expert.com.ua>

УДК 616.34-002-053.5

Т.О. Крючко, О.А. Пода, О.А. Шликова, О.В. Ізмайлова

Генетичні та імунологічні маркери розвитку жирової дегенерації печінки в дітей та підлітків із метаболічним синдромом

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):61–66;doi10.15574/PP.2014.60.61

Мета — вивчити поширеність поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ 2 у дітей та підлітків з екзогенно-конституційним ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки; визначити його асоціації з основними критеріями метаболічного синдрому та рівнем ФНП-а.

Пацієнти та методи. Обстежено 67 дітей віком 7–17 років. До основної групи (n=34) увійшли діти з неалкогольною жировою хворобою печінки, до групи порівняння (n=33) — пацієнти з діагностованим ожирінням без порушень функцій печінки, популяційний контроль склали 46 здорових осіб.

Результати. За результатами молекулярно-генетичного обстеження, мутантний алель 12Ala поліморфного маркера Pro12Ala гена PPAR γ 2 мав достовірно меншу поширеність серед пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки порівняно з групою популяційного контролю, а також тенденцію до нижчих показників порівняно з хворими на екзогенно-конституційне ожиріння. Наявність «мінорного» алеля 12Ala гена PPAR γ 2 у дітей та підлітків з ожирінням асоціювалася з меншим ризиком метаболічних порушень у вигляді інсулінорезистентності та дисліпідемії та достовірно нижчими показниками рівня прозапального цитокіну ФНП-а.

Висновки. Отримані результати дають змогу рекомендувати проведення генетичного скринінгу з визначенням генотипу гена PPAR γ 2 у дітей та підлітків з ожирінням із метою визначення ступеня ризику розвитку метаболічних порушень і своєчасного проведення профілактичних заходів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, діти, гени, поліморфізм.

Вступ

За даними медичної статистики, рівень захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи, зокрема, на стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит як в Україні, так і в інших країнах світу має неухильну тенденцію до зростання [2, 10]. Останніми роками науковці пропонують об'єднати поняття «стеатоз» та «стеатогепатит» і визначити дану нозологію, як «неалкогольну жирову хворобу печінки» (НАЖХП), при цьому «стеатоз», «стеатогепатит», «фіброз» і «цироз» розглядаються, як послідовні стадії даного захворювання [8]. Непокоїть той факт, що НАЖХП є однією з частих патологій печінки в дітей та підлітків унаслідок стрімкого зростання рівня поширеності ожиріння та асоційованих із ним метаболічних порушень у педіатричній практиці [11]. Подібна негативна динаміка спостерігається і в Україні, де за останні 10 років (2002–2012 рр.) практично вдвічі зросла кількість дітей та підлітків із надмірною масою тіла та ожирінням [5]. За останніми літературними даними, рівень поширеності НАЖХП у дітей та підлітків становить 3–10%, збільшуючись до 53% при наявності супутнього ожиріння [18, 22]. Етіологія НАЖХП до кінця невдома, однак, безсумнівно, мультифакторна. Асоціативний зв'язок НАЖХП з ожирінням, інсулінорезистентністю та дисліпідемією дає підстави розглядати її як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому (МС) [4, 9].

Останнє десятиліття характеризується посиленою увагою до визначення молекулярно-генетичних механізмів розвитку мультифакторних патологій, до яких відносяться і МС. На сьогодні багато дослідників активно вивчають функції ядерних транскрипційних факторів — рецепторів, які активують проліферацію пероксисом (PPAR), що прямо модулюють активність генів, відповідальних за стан і функцію жирової тканини, обміну ліпідів, активності клітин запалення та продукцію ними цитокінів і факторів адгезії [1, 20]. Особлива увага до PPAR викликана тим, що сучасні дослідження доводять тісний зв'язок між активністю даних факторів транскрипції та розвитком найпоширеніших захворювань неінфекційної етіології, пов'язаних із МС, — ішемічної хвороби серця,

атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу [6, 14]. На сучасному етапі багато науковців приділяють особливу увагу вивченню значення відмінностей наборів ядерних рецепторів, які експресуються в організмі здорових осіб та пацієнтів з ожирінням і проявами МС. Відомо, що зміна їх активності тісно пов'язана з розвитком метаболічних захворювань печінки [12, 17]. Усі ізоформи PPAR (PPAR α , PPAR β і PPAR γ) представлені в печінці. Основне місце дії PPAR γ — жирова тканина і макрофаги. На сьогодні відомі кілька генетичних варіантів PPAR γ , найбільш вивчений — Pro12Ala поліморфізм (rs1801282), відкритий у 1997 р. Протягом останніх років активно вивчається асоціація Pro12Ala поліморфізму гена PPAR γ 2 з розвитком ожиріння, дисліпідемії, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, синдрому полікістозних яєчників у жінок — патологічними станами, тісно пов'язаними з розвитком МС у дорослій популяції. Однак виявлення Pro12Ala поліморфізму гена PPAR γ 2 у дітей та підлітків з ожирінням, визначення його асоціативних зв'язків з основними компонентами МС, секрецією прозапальних цитокінів і розвитком НАЖХП у педіатричній практиці мало вивчені. Проведення даних досліджень дасть змогу поглибити знання про патогенетичні механізми розвитку НАЖХП у дітей і підлітків і розробити нові ефективні методи прогнозування розвитку захворювання.

Мета роботи — вивчити рівень поширеності однонуклеотидного поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ 2 у дітей та підлітків з екзогенно-конституційним ожирінням (ЕКО) і НАЖХП, а також визначити його асоціації з основними критеріями МС і рівнем прозапального цитокіну ФНП-а як маркера адипоцитарної дисфункції.

Матеріали та методи дослідження

Наукова робота є частиною планової науково-дослідної роботи Науково-дослідного інституту генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF- κ B опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення».

ня, у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2-го типу» та науково-практичної програми Асоціації педіатрів України «Визначення поширеності артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому серед дітей та підлітків України» (2014 р.). Дослідження проводилося на базі гастроентерологічного відділення Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні та ендокринологічного відділення дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави. Усього під спостереженням знаходилося 67 дітей віком 7–17 років із діагностованим ожирінням згідно з міжнародними рекомендаціями і діючим протоколом діагностики та лікування ендокринних захворювань у дітей. Діагноз НАЖХП формулювався відповідно до МКХ-10 (K76.0 – жирова дегенерація печінки). Усі пацієнти розподілилися на три групи. До першої групи (n=34) увійшли діти, в яких на фоні вираженого ожиріння була НАЖХП, до другої групи (n=33) – пацієнти з ЕКО без порушень функцій печінки. Для проведення генетичного скринінгу, в якості контролю, обиралася група практично здорових осіб (n=46). Діагноз НАЖХП верифікувався за допомогою даних УЗД печінки та змін у біохімічному аналізі крові. З метою скринінгу для виключення уражень вірусної та аутоімунної етіології всі пацієнти обстежувалися на HBs-Ag та анти-HCV, визначалися антинуклеарні (ANA) та антимітохондріальні антитіла, а також рівень α -трипсину та церулоплазміну як маркерів обмінних порушень печінки. У всіх дітей проводилося комплексне обстеження, що включало збір анамнестичних даних, антропометрію та загальноклінічні аналізи. Надлишкова маса тіла/ожиріння розраховувалася за відсотком надлишкової маси від потрібної з використанням перцентильних таблиць відповідно до віку і статі. Абдомінально-вісцеральний тип ожиріння визначався за допомогою співвідношення об'єму талії до стегон (От/Ос). Метаболічний синдром у обстежених дітей верифікувався відповідно до узгоджених критеріїв, запропонованих Міжнародною діабетичною федерацією (IDF) у 2007 р. [16]. Для виявлення порушень вуглеводного обміну у всіх пацієнтів визначалася концентрація глюкози крові натщесерце (Глу), концентрація імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначалася імунохімічним методом із використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Розраховувався індекс НОМА-ІR, який є критерієм інсулінорезистентності, за формулою: $\text{НОМА-ІR} = \text{інсулін (мкОд/мл)} * \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$; за нормативні значення приймався показник $\text{НОМА-ІR} < 3,5$.

Показники ліпідного спектру крові – загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ)

визначалися ферментативно-колориметричним методом за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Геномна ДНК виділялася за допомогою Комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки або плазми крові (ЛитТех, Россия). Ампліфікація поліморфної ділянки ППАР γ 2 гена проводилася на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», м. Москва). Концентрація ФНП- α (пг/мл) визначалася методом імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» за стандартною методикою; рівень нормальних значень ФНП- α – до 6 пг/мл.

Математична обробка отриманих даних здійснювалася з використанням програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) та електронних таблиць MS Excel. Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники оброблялися методами математичної статистики з розрахунком середніх значень вибірок (M) і помилок середніх (m) у групах обстежених осіб. Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп обстежених дітей визначалася за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. За допомогою критерію χ^2 перевірявся розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга. Порівняння частот генотипів між досліджуваними групами проводилося за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот алелей використовувався критерій χ^2 Пірсона з поправкою Іейтса на безперервність. Для оцінки достовірності відмінностей між групами використовувався точний двосторонній критерій Фішера для малих груп. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховувалися відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначався коефіцієнт кореляції Спірмена. Для усіх видів аналізу статистично значущими вважалися відмінності при $p \leq 0,05$, при $0,05 \leq p \leq 0,1$ відмічалася тенденція до відмінності.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз статевого складу обстежених дітей показав, що переважну більшість пацієнтів із діагностованою НАЖХП становили дівчатка (56,5%), тоді як статевий склад групи дітей з ЕКО мав практично рівномірний розподіл. Середній вік усіх пацієнтів не мав достовірної різниці і становив у середньому $12 \pm 0,28$ року (у діапазоні 7–17 років).

Першим важливим етапом нашого дослідження стало виявлення частоти поширеності основних компонентів МС серед усіх обстежених пацієнтів. Відомо, що основою верифікації МС є наявність ожиріння саме за абдомінально-вісцеральним типом. За отриманими даними, у більшості (62,6%) обстежених дітей та підлітків відмічався абдомінальний тип жиророзподілу, причому з практично

Таблиця 1

Порівняльна характеристика поширеності основних компонентів метаболічного синдрому серед дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки та екзогенно-конституційним ожирінням (%)

Компоненти МС	Група спостереження		χ^2 , df=1	p
	діти з НАЖХП (n=38)	діти з ЕКО (n=43)		
	абс. (%)	абс. (%)		
ОТ>90 центиля	31 (91,2)	11 (33,3)	21,5	<0,001
Артеріальна гіпертензія (АТ \geq 95 центилі)	13 (35,3)	9 (24,2)	0,48	0,487
Гіперглікемія (\geq 5,6 ммоль/л)	5 (11,8)	1 (3)	1,55	0,213
Гіпертригліцеридемія (ТГ \geq 1,7 ммоль/л)	11 (32,4)	1 (3)	7,9	0,005
Зниження рівня ЗХС ЛПВЩ (\leq 0,9 ммоль/л)	14 (41,2)	3 (9)	9,51	0,002

Таблиця 2

Розподіл частоти генотипів та алелей поліморфного варіанта Pro12Ala гена PPAR γ 2 в обстежених дітей

Показники	Популяційний контроль (n=46)	Хворі на НАЖХП (n=34)	Хворі на ЕКО (n=33)	χ^2 Пірсона, df=1	p	ВШ (95% ДІ)
Pro/Pro	63,0 (29)	88,2 (30)	69,7 (23)	5,17 [*] 0,14 ^{**} 2,45 ^{***}	0,023 [*] 0,708 ^{**} 0,117 ^{***}	4,40 (1,32–14,64) [*] 1,35 (0,52–3,50) ^{**} 3,26 (0,91–11,73) ^{***}
Носії алелі Ala (генотипи Pro/Ala і Ala/Ala)	37,0 (17)	11,8 (4)	30,3 (10)			
Pro	79,3 (73)	94,1 (64)	80,3 (53)	5,78 [*] 0,00 ^{**} 4,59 ^{***}	0,016 [*] 0,957 ^{**} 0,032 ^{***}	4,16 (1,35–12,88) [*] 1,06 (0,48–2,34) ^{**} 3,92 (1,21–12,75) ^{***}
Ala	20,7 (19)	5,9 (4)	19,7 (13)			

Примітки: * – рівень значущості, отриманий тестом χ^2 при порівнянні груп популяційного контролю і пацієнтів із НАЖХП; ** – рівень значущості, отриманий тестом χ^2 при порівнянні груп популяційного контролю і дітей з ЕКО; *** – рівень значущості, отриманий тестом χ^2 при порівнянні груп пацієнтів із НАЖХП та дітей з ЕКО.

однаковою частотою як серед хлопчиків (32,7%), так і серед дівчаток (29,9%). Аналіз поширеності основних критеріїв метаболічного симптомокомплексу в пацієнтів обох груп показав, що найпоширенішим компонентом була артеріальна гіпертензія, яка відмічалася майже в третині обстежених (29,8%), наступним за частотою критерієм було зниження рівня ЛПВЩ (23,8%), гіпертригліцеридемія зустрічалася у 17,9% хворих, а найменш поширеним за частотою компонентом виявилася гіперглікемія натще-серце (9%).

Проводячи порівняльну характеристику поширеності основних компонентів МС серед дітей та підлітків із НАЖХП та ЕКО (табл. 1), ми виявили вірогідні відмінності лише за частотою підвищення рівня ТГ і зниження вмісту ЗХС ЛПВЩ, що підтвердило наявність виражених проявів дисліпідемії серед хворих із жировою дегенерацією печінки. Слід зазначити, що переважна більшість пацієнтів із НАЖХП (91,2%) мали абдомінально-вісцеральний тип жиророзподілу, який відмічався лише в третині (33,3%) обстежених з ЕКО.

За даними нашого дослідження, досить часто в обстежених дітей обох груп діагностувалася інсулінорезистентність, яка не входить до переліку основних критеріїв МС, але, на думку багатьох дослідників, є патогенетичною основою даного симптомокомплексу в дітей [3, 7]. Підвищення індексу НОМА-IR відмічалася у 84% обстежених дітей з жировою дегенерацією печінки та практично в третині пацієнтів з ЕКО (27,9%). Причому інсулінорезистентність практично з однаковою частотою реєструвала-

ся в хлопчиків і дівчаток обох груп. Отримані дані вказали на досить високий рівень поширеності порушення чутливості клітин організму до дії ендogenous інсуліну серед дітей та підлітків з ожирінням навіть за умови нормальних показників глікемії натщесерце і дали змогу виділити стан інсулінорезистентності як один із вагомих предикторів розвитку НАЖХП у дитячій популяції.

Проведений статистичний аналіз показав, що майже половина (44,4%) пацієнтів із діагностованою НАЖХП мала повний МС із трьох основних компонентів у різній комбінації, на противагу, у групі дітей з діагностованим ожирінням без порушення функції печінки МС виявлявся лише у 25,6%. Отримані дані дали підставу стверджувати, що розвиток жирової дегенерації печінки відбувається на фоні виражених порушень вуглеводного та ліпідного обміну як основних компонентів МС.

Наступним етапом нашої роботи стало генетичне дослідження, яке полягало у визначенні частоти генотипів та алелей поліморфного варіанта Pro12Ala гена PPAR γ 2 в групі популяційного контролю, а також у пацієнтів із діагностованою НАЖХП та ЕКО. При дослідженні поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ 2 у групі популяційного контролю частота «дикого типу» генотипу Pro/Pro становила 63,0%, носії мутантної алелі Ala (гетерозиготний генотип Pro/Ala та гомозиготний мутантний генотип Ala/Ala) – 37,0% (табл. 2). У групі хворих на НАЖХП відповідно: Pro/Pro – 88,2%, носії алелі Ala – 11,8%. У хворих на ожиріння частота генотипу Pro/Pro спостерігалася на рівні 69,7%, тоді як частота носіїв алелі Ala була

Таблиця 3

Аналіз поширеності основних складових метаболічного синдрому в обстежених дітей залежно від генотипу PPAR γ 2

Ознака		I група Pro/Pro (n=53) абс. (%)	II група X/Ala (n=14) абс. (%)	χ^2	p
OT>90 центиля за статтю та віком	так	41 (77,4)*	6 (42,9)	4,76	0,029
	ні	12 (22,6)	8 (57,1)		
AT \geq 95 центиля за статтю та віком	так	21 (39,6)	2 (14,3)	2,13	0,144
	ні	32 (60,4)	12 (85,7)		
Гл \geq 5,6 ммоль/л або цукрового діабету 2-го типу	так	6 (11,3)	-	-	-
	ні	47 (88,7)	14		
ТГ \geq 1,7 ммоль/л	так	14 (26,4)**	1 (7,1)	17,65	<0,001
	ні	39 (73,6)	13 (92,9)		
ЗХС ЛПВЩ \leq 0,9 ммоль/л	так	13 (24,5)	2 (14,3)	0,67	0,719
	ні	40 (75,5)	12 (85,7)		
IP \geq 20 мкОд/мл	так	19 (35,8)*	1 (7,1)	4,36	0,048
	ні	34 (64,2)	13 (92,9)		
НОМА $_{IR}$ \geq 3,5 Од	так	33 (62,3)**	2 (14,3)	10,22	0,002
	ні	20 (37,7)	12 (85,7)		

Примітки: * – рівень значущості, отриманий тестом χ^2 при порівнянні пацієнтів обох груп (p<0,05); ** – рівень значущості, отриманий тестом χ^2 при порівнянні пацієнтів обох груп (p<0,01).

Таблиця 4

Показники рівня ФНП-α у всіх дітей, яким проводилося імунологічне обстеження (M±m)

Показник	Діти з НАЖХП (n=34)	Діти з ЕКО (n=33)	Здорові (n=20)
ФНП-α (норма до 6 пг/мл)	8,53±0,67*#	5,24±0,3#	4,25±0,2

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з показниками дітей з ЕКО (p<0,01); # – достовірність різниці порівняно з показниками здорових.

30,3%. Таким чином, за отриманими даними встановлено, що серед пацієнтів із діагностованою НАЖХП відмічалася найбільша частота «дикого типу» гена PPARγ2 (Pro/Pro – 88,2%), яка практично в 7 разів перевищувала кількість носіїв алеля Ala – 11,8%. Таким чином, за даними таблиці 2, виявлена різниця на рівні статистичної достовірності лише між групами популяційного контролю та пацієнтами з НАЖХП ($\chi^2=5,17$; ВШ=4,40 (1,32–14,64); p=0,023).

При порівнянні частот алелей між досліджуваними групами встановлено, що серед дітей з верифікованою НАЖХП «мінорний» алель 12Ala зустрічався майже в 4 рази рідше порівняно з хворими на ЕКО і групою популяційного контролю ($\chi^2=5,78$; ВШ=4,16 (1,35–12,88); p=0,016 та $\chi^2=4,59$; ВШ=3,92 (1,21–12,75); p=0,032 відповідно). Аналіз отриманих результатів вже на даному етапі дав змогу припустити, що найнижчий рівень поширеності мутантного алеля 12Ala гена PPARγ2 серед пацієнтів із жировою дегенерацією печінки може опосередковано свідчити про його протективну дію щодо розвитку патології.

На думку багатьох науковців, розвиток НАЖХП тісно пов'язаний з формуванням МС в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням [2, 13], саме тому наступним етапом нашої роботи стало виявлення асоціації між наявністю в обстежуваних дітей «мінорного» алеля 12Ala та вираженістю окремих компонентів, які формують кластер метаболічного симптомокомплексу.

Найбільш поширеним критерієм МС у дітей, гомозиготних за алелем 12Pro, виявився абдомінально-вісцеральний тип жиророзподілу, який відмічався у 77,4% обстежених, що було майже вдвічі частіше за поширеність даного показника серед пацієнтів-носіїв алеля 12Ala (табл. 3).

Аналізуючи показники ліпідного профілю, які відносяться до основних критеріїв МС у дітей та підлітків, ми не виявили достовірних відмінностей за частотою зниження ЛПВЩ $\leq 0,9$ ммоль/л (p>0,05) в обстежених обох груп, проте частота підвищення рівня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л практично в 3,7 разу переважала в пацієнтів із «диким» генотипом Pro12Pro.

Дослідження стану вуглеводного обміну не виявило базальної гіперглікемії в жодній дитині з генотипом Pro12Ala та Ala12Ala гена PPARγ2, частота базальної гіперінсулінемії в носіїв «мінорного» 12 Ala алеля була достовірно нижчою за показники дітей з «диким» генотипом Pro12 Pro (p=0,048), а підвищення індексу НОМА спостерігалось практично в 4 рази рідше, ніж у дітей, гомозиготних за алелем 12Pro (p=0,002).

Дані про асоціацію поліморфізму гену PPARγ2 з розвитком артеріальної гіпертензії на сьогодні є суперечливими [14]. За результатами нашого дослідження, вірогідних відмінностей за частотою розвитку артеріальної гіпертензії в дітей та підлітків із різними генотипами PPARγ2 не виявлено (p>0,05), проте в осіб, гомозиготних за «диким» алелем 12Pro, відмічалася тенденція до підви-

щення рівня АТ ≥ 95 центиля, що зафіксовано більш ніж у третини (39,6%) обстежених пацієнтів. На нашу думку, схильність до підвищення артеріальної гіпертензії понад вікову норму в даній категорії пацієнтів можна пояснити патологічним впливом гіперінсулінемії, яка є одним із важливих предикторів розвитку артеріальної гіпертензії в дітей та підлітків з ожирінням.

Таким чином, проведений аналіз виявив статистично достовірні відмінності за частотою таких компонентів МС, як абдомінальне ожиріння ($\chi^2=4,76$; p=0,029), гіпертригліцеридемія ($\chi^2=17,65$; p<0,001), гіперінсулінемія ($\chi^2=4,36$; p=0,048) та інсулінорезистентність ($\chi^2=10,22$; p=0,002), які вірогідно частіше реєструвалися в дітей з «диким» Pro12Pro генотипом PPARγ2 порівняно з носіями мутантного алеля 12 Ala.

Важливим етапом нашого дослідження став порівняльний аналіз вмісту прозапального цитокину ФНП-α, який визначався імуноферментним методом, у крові пацієнтів із НАЖХП, хворих на ЕКО та здорових дітей, аналогічних за статтю та віком (табл. 4).

За отриманими даними, середні показники вмісту ФНП-α у пацієнтів із НАЖХП були статистично достовірно вищими за аналогічні показники в дітей з ЕКО (8,53±0,67 та 5,24±0,3 відповідно, p<0,01). Причому середній рівень даного прозапального цитокину в пацієнтів із НАЖХП був практично в 1,6 разу вищим за аналогічний показник у хворих на ЕКО та відповідно більш ніж удвічі перевищував показники групи здорових дітей (p<0,01). Перевищення нормативних значень вмісту ФНП-α (понад 6 пг/мл) відмічалось у 25 (73,5%) пацієнтів із НАЖХП, практично у третини – 10 (30,4%) обстежених з ЕКО та зовсім не реєструвалось серед здорових дітей.

З метою визначення ролі ФНП-α в розвитку метаболічних порушень в організмі ми проаналізували кореляційні взаємозв'язки між даним цитокином та основними показниками вуглеводного й ліпідного обміну та антропометричними характеристиками в дітей з НАЖХП. За результатами множинного кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок середньої сили між ФНП-α та ОТ (r=0,488; p<0,01), між ФНП-α та систолічним АТ (r=0,456; p<0,01) в обстежених дітей. Підвищений вміст ФНП-α при абдомінальному ожирінні пояснюється збільшенням функціональної активності вісцеральних адипоцитів і низкою метаболічних порушень, що спричиняють оксидативний стрес та експресію прозапальних цитокинів. Наявність прямих кореляційних зв'язків середньої сили між ФНП-α та концентрацією ІРІо (r=0,475; p<0,01), рівнем ФНП-α та значенням НОМАІR (r=0,493; p<0,01) свідчить про важливу роль адипоцитокіну в розвитку порушення чутливості тканин до дії інсуліну при МС у дітей та підлітків. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем ФНП-α та окремими показниками ліпідного обміну: ТГ (r=0,568; p<0,01); ЛПНЩ (r=0,485; p<0,01) та КА (r=0,349; p<0,05). Нами не встановлено позитивних кореляційних зв'язків між вмістом ФНП-α та рівнем ЗХС та ЛПВЩ. Отримані дані свідчать, що секреція прозапального цитокину ФНП-α у дітей з абдомінальним типом ожиріння тісно пов'язана з розвитком інсулінорезистентності та атерогенними змінами ліпідного спектру крові.

За літературними даними, однією з функцій PPARγ є їх протизапальна дія, опосередкована регулюючим впливом на секрецію прозапальних адипокінів, зокрема, і туморнекротизуючого фактора альфа (ФНП-α). Проте існуючі на сьогодні відомості про роль окремих груп цитокинів при різних варіантах алельного розподілу генів, які

Таблиця 5

Показники рівня ФНП- α в обстежених дітей залежно від генотипу PPAR γ 2, (M \pm m)

Показник	I група Pro/Pro (n=53)	II група Pro/Ala та Ala/Ala (n=14)
ФНП- α (норма до 6 пг/мл)	7,3 \pm 0,48*	5,4 \pm 0,56

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з показниками дітей II групи (p<0,05).

їх регулюють, доволі суперечливі [15, 19]. Саме тому наступним етапом нашого дослідження став порівняльний аналіз вмісту ФНП- α в обстежених дітей залежно від генотипу гена PPAR γ 2 (табл. 5).

За отриманими даними, у дітей та підлітків із «диким» генотипом Pro12Pro гена PPAR γ 2 відмічався практично в 1,3 разу вищий середній рівень прозапального цитокіну ФНП- α , ніж у пацієнтів-носіїв мінорного 12 Ala алеля (7,3 \pm 0,48 та 5,4 \pm 0,56 відповідно, p<0,05). Слід зазначити, що підвищення рівня ФНП- α вище за референтні значення (>6 пг/мл) зафіксовано у 32 (60,4%) пацієнтів із «диким» генотипом гена PPAR γ 2 та лише у 3 (21,4%) дітей з мутантним алелем 12Ala ($\chi^2=6,73$; p=0,014). Отримані результати не суперечать даним інших дослідників, які виявили взаємозв'язок між наявністю алеля 12Ala з більш низькими рівнями прозапального інтерлейкіну-6 в європейській популяції [21] та доводять імуносупресивну активність PPAR γ , більше виражену в осіб із 12Ala алелем цих рецепторів.

Висновки

За даними проведеного молекулярно-генетичного обстеження, мутантний алель 12Ala поліморфного маркера Pro12Ala гена PPAR γ 2 достовірно менше поширений серед пацієнтів із НЖХП (11,8%) порівняно з групою популяційного контролю (37%; p<0,05) і має тенденцію до нижчих показників порівняно з хворими на ЕКО (30,3%; p=0,117). Наявність «мінорного» алеля 12Ala поліморфного маркера Pro12Ala гена PPAR γ 2 у дітей та підлітків з ожирінням асоційована з меншим ризиком метаболічних порушень у вигляді інсулінорезистентності та дисліпідемії та достовірно нижчими показниками рівня цитокіну ФНП- α як одного з маркерів адипоцитарної дисфункції.

Результати проведеного дослідження доводять, що на сучасному етапі, за умов несприятливих факторів навколишнього середовища, до яких належить нераціональне харчування та низький рівень фізичної активності, поступово знижуються функції «бережливого генотипу» – накопичених у процесі еволюції генів, відповідальних за координування енергетичного балансу в організмі. Виникаючий вже в дитячій популяції генетичний поліморфізм є пристосувальною реакцією організму та може вважатися маркером зниженого ризику формування кластеру МС та асоційованих із ним захворювань, зокрема, і жирової дегенерації печінки в дітей та підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Роль рецепторов PPAR в регуляции основных звеньев патогенеза метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Н.Н. Клименко // Сучасні мед. технології. — 2010. — № 2. — С. 70—80.
2. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пос. для врачей / Л.И. Буторова. — Москва: Форте принт, 2012.
3. Громнацька Н.М. Інсулінорезистентність як провідний етіопатогенетичний кластер метаболічного синдрому у дітей та підлітків / Н.М. Громнацька // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2014. — Т. 5, № 1. — С. 20—26.
4. Звенигородская Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом / Л.А. Звенигородская // Consilium Medicum. — 2007. — № 2. — С. 3—10.
5. Зелінська Н.Б. Метаболічний синдром у дітей / Н.Б. Зелінська // Здоров'я України. — 2013. — № 3. — С. 48—51.
6. Кайдашев И.П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — № 3 (35). — С. 35—40.
7. Красильникова Е.И. Синдром инсулинорезистентности и печень / Е.И. Красильникова, А.А. Быстрова // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. — 2011. — № 2. — С. 24—30.
8. Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.И. Евдокимова // Гастроэнтерология. — 2012. — № 2. — С. 46—58.
9. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 92—96.
10. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.А. Сытник, Е.Г. Куринная // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 5 (73). — С. 112—118.
11. Распространенность избыточной массы тела и повышенного артериального давления среди школьников разных регионов Украины / В.Г. Майданник [и др.] // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 33—39.
12. Скрипник И.Н. Роль ядерных рецепторов в прогрессировании стеатогепатита / И.Н. Скрипник, А.Ф. Гопко // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). — 2012. — № 4 (19). — С. 34—39.
13. Урсова Н.И. Жирова дистрофія печінки при метаболічному синдромі в практиці лікаря-педіатра / Н.И. Урсова // Лікуючий лікар. — 2010. — № 1. — С. 29—36.
14. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена PPAR γ 2 / А.В. Лавренко, О.А. Шлыкова, Л.А. Куценко [и др.] // Терапевтический архив. Кардиология. — 2012. — № 84 (9). — С. 35—40.
15. Glass C.K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells / C.K. Glass, O.K. Saij // Nat. Rev. Immunol. — 2010. — № 10 (5). — P. 365—376.
16. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti, F. Kaufman [et al.] // Pediatr. Diabetes. — 2007. — № 5. — P. 299—306.
17. Kallwitz E.R. Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / E.R. Kallwitz, A. McLachlan, S.J. Cotler // World Journal of Gastroenterology. — 2008. — № 14 (1). — P. 22—28.
18. Mencin A.A. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / A.A. Mencin, J.E. Lavine // Pediatr. Clin. North Am. — 2011. — № 58 (6). — P. 1375—1392.
19. Oeckinghaus A. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation / A. Oeckinghaus, S. Ghosh // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. — 2009. — № 1 (4). — P. 1123—1134.
20. Poulsen L.L. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism / L.L. Poulsen // Cell. Dev. Biol. — 2012. — № 130. — P. 3—30.
21. Role of interaction between variants in the PPAR γ and interleukin-6 genes on obesity related metabolic risk factors / M. Barbiezi, M.R. Rizzo, M. Papa [et al.] // Exp. Gerontol. — 2007. — № 40 (7). — P. 599—604.
22. Sinatra F.R. Nonalcoholic fatty liver disease in pediatric patients / F.R. Sinatra // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2012. — № 36 (1). — P. 43—48.

Генетические и иммунологические маркеры развития жировой дегенерации печени у детей и подростков с метаболическим синдромом

Т.О. Крючко, О.А. Пода, О.А. Шликова, О.В. Измайлова

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Цель — изучить распространенность полиморфизма Pro12Ala гена PPAR γ 2 у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени; определить его ассоциации с основными критериями метаболического синдрома и уровнем ФНО- α .

Пациенты и методы. Обследовано 67 детей в возрасте 7–17 лет. В основную группу (n=34) вошли дети с неалкогольной жировой болезнью печени, в группу сравнения (n=33) — пациенты с диагностированным ожирением без нарушений функций печени, популяционный контроль составили 46 здоровых лиц.

Результаты. По результатам молекулярно-генетического обследования, мутантный аллель 12Ala полиморфного маркера Pro12Ala гена PPAR γ 2 имел достоверно меньшую распространенность среди пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени по сравнению с группой популяционного контроля, а также тенденцию к более низким показателям по сравнению с больными экзогенно-конституциональным ожирением. Наличие «минорного» аллеля 12Ala гена PPAR γ 2 у детей и подростков с ожирением ассоциировалось с меньшим риском метаболических нарушений в виде инсулинорезистентности и дислипидемии и достоверно более низкими показателями уровня провоспалительного цитокина ФНО- α .

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение генетического скрининга с определением генотипа гена PPAR γ 2 у детей и подростков с ожирением с целью определения степени риска развития метаболических нарушений и своевременного проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, дети, гены, полиморфизм.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):61–66;doi10.15574/PP.2014.60.61

Genetic and immunological markers of fatty degeneration of the liver in children and adolescents with metabolic syndrome

T.A. Kryuchko, O.A. Poda, O.A. Shlykova, O.V. Izmaylova

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

Purpose — study of the prevalence of polymorphism Pro12Ala PPAR γ 2 gene in children and adolescents with exogenous-constitutional obesity (ECO) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and determine its association with the main criteria of MS and the level of TNF- α .

Patients and methods. 67 children aged 7 to 17 years were examined, of which 34 patients were diagnosed with NAFLD and 33 children with ECO without abnormal liver function. Population controls were 46 healthy individuals.

Results. As a result of molecular-genetic examination mutant allele 12Ala polymorphic marker Pro12Ala PPAR γ 2 gene is significantly lower prevalence among patients with NAFLD compared with a group of population control and a tendency in the lower compared with patients with ECO. The presence of «minor» allele 12Ala PPAR γ 2 gene in children and adolescents with obesity is associated with lower risk of metabolic disorders as dyslipidemia and insulin resistance and significantly lower performance levels of proinflammatory cytokines TNF- α .

Conclusions. The results enable us to recommend the use of genetic screening for identifying the gene PPAR γ 2 genotype in children and adolescents with obesity to determine the risk of metabolic disorders development and timely implement the preventive measures.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, children, genes, polymorphism

Сведения об авторах:

Крючко Татьяна Александровна — д.мед.н., проф., зав. кафедрой педиатрии № 2 ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. +38 (0532) 606-491; e-mail: drkryuchko@gmail.com.

Пода Ольга Анатольевна — аспирант каф. педиатрии №2 ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»; Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. +38 (0532) 606-491; e-mail: olga-mirgorod2010@yandex.ru.

Шликова Оксана Анатольевна — к.м.н., ст. н. сотр. НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. (0532) 562-243; E-mail: congres2007@yandex.ru

Измайлова Ольга Витальевна — мл. н. сотр. НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. (0532)562-243; E-mail: congres2007@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 7.10.2014 г.

УДК 616.36-002-036.12-022.6-053.2

В.С. Березенко¹, Р.В. Мостовенко², М.Б. Діба¹

Оцінка прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей за окремими показниками оксидативного стресу

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна²НДСЛ «Охматдит», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):67–71;doi10.15574/PP.2014.60.67

Мета — вивчити особливості прогресування хронічного вірусного гепатиту С у дітей за окремими показниками оксидативного стресу.**Пацієнти та методи.** Оксидативний стрес визначено за кількістю кетондінітрофенілгідрозонів за методом Дубініної Є.Є. Досліджено вихідний рівень 2,4 кетондінітрофенілгідрозонів (спонтанна окисна модифікація білків) і накопичення 2,4 кетондінітрофенілгідрозонів після стимуляції окисної модифікації білків середовищем Фентона (індукована окисна модифікація білків). Показник резервно-адаптаційних можливостей організму протистояти оксидативному стресу розраховано за формулою (2,4 кетондінітрофенілгідрозон спонтанний × 100 / 2,4 кетондінітрофенілгідрозон індукований).**Результати.** Перебіг хронічного вірусного гепатиту С у дітей супроводжується підвищеною чутливістю білків сироватки крові до окиснення і накопиченням їх окисномодифікованих форм у сироватці крові. Найбільша деструкція білків під впливом вільних радикалів спостерігалась у дітей з ознаками прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С та у хворих на цироз печінки. У здорових дітей ініціація процесів окисної модифікації білків приводила до збільшення кількості окислених білків у середньому на 30%, водночас, у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит С, кількість продуктів окисної модифікації білків збільшилась практично у 2 рази, а у хворих на цироз печінки — у 2,5 рази.**Висновки.** Отримані дані свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму хворих на хронічний вірусний гепатит С і цироз печінки, зниження їх здатності протидіяти оксидативному стресу. Проведено співставлення показника резервно-адаптаційних можливостей у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит С і цироз печінки, з ультразвуковими маркерами фіброзу печінки. Встановлено, що показник резервно-адаптаційних можливостей $\leq 45\%$ може використовуватись як діагностичний критерій для оцінки прогресуючого фіброзу печінки (Sp — 76%; Se — 80%).**Ключові слова:** діти, хронічний гепатит С, цироз печінки, окисна модифікація білків, резервно-адаптаційні можливості, фіброз печінки.

Вступ

Хронічний вірусний гепатит С (ХГС) у дітей залишається актуальною проблемою як в Україні, так і у світі. За офіційними даними, у світі налічується 170–210 млн людей, інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС). Хронічні вірусні гепатити увійшли в десятку основних причин смерті на планеті. Епідемічна ситуація погіршується відсутністю симптоматики, особливо на ранніх етапах розвитку захворювання. Близько у 60% дітей ВГС виявляється випадково при обстеженні з приводу інших захворювань. Цироз печінки (ЦП) у дітей, хворих на ХГС, діагностується у межах 0–8% у період після інфікування 3–7 років [1, 16].

Основним патогенетичним механізмом прогресування хронічних вірусних гепатитів є розвиток фіброзу в печінці, кінцевою стадією якого є формування ЦП [10, 11]. Тому найважливішими завданнями експериментальних і клінічних досліджень ХГС є пошук і визначення ранніх маркерів фіброзу, що дасть змогу своєчасно виявити хворих із прогресуючим перебігом захворювання, які стануть групу ризику розвитку ЦП.

Сьогодні доведено ключову роль оксидативного стресу в розвитку та прогресуванні ВГС-асоційованих захворювань печінки [1, 7, 8, 12, 15]. За даними медичної літератури, при ХГС спостерігається більша активація оксидативної системи, ніж при хронічному гепатиті В (ХГВ), що пов'язано з особливостями інфекційного процесу при ХГС і фактором вірусу. Доведено, що core білок ВГС має властивості безпосередньо індукувати оксидативний стрес у гепатоцитах, на відміну від вірусу гепатиту В (ВГВ) [7, 15]. Встановлено, що ВГС призводить до зниження експресії гену гепсидину та підвищеного надходження заліза із шлунково-кишкового тракту і його накопичення в печінці з подальшою активацією оксидативного пошкодження гепатоцитів [13]. Вільні радикали, які утворюються внаслідок оксидативного ураження тканини печінки, стимулюють процеси фіброгенезу в гепатоцитах.

Останнім часом все більша увага науковців приділяється окисній деструкції білків [6, 17, 18]. Вплив вільних радикалів на білки різного типу приводить до складних модифікацій у структурі білкової молекули і, відповідно, до зміни її фізико-хімічних і біологічних властивостей. Залежно від інтенсивності генерації активних форм кисню ступінь окиснення може бути різним: від поодиноких ушкоджень амінокислотних залишків до агрегації і фрагментації білкових молекул [9, 14]. Наслідком цього можуть стати порушення в структурі активних центрів ферментів, центрів скріплення транзиторних білків, зміна їх антигенних властивостей. Шляхи та кінцеві продукти окисної модифікації білків (ОМБ) складні, проте існує ряд характерних хімічних форм, які утворюються в більшості випадків. До таких продуктів окиснення відносяться карбонільпохідні білки [5, 9, 14]. За даними літератури, наявність кетондінітрофенілгідрозонів при спонтанній ОМБ вказує на ступінь їх деструкції, а збільшення їх кількості після індукції процесів ОМБ свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей (РАМ) організму протистояти оксидативному стресу [2, 4].

Матеріали та методи дослідження

Стан ОМБ визначено за методом Дубініної Є.Є [2]. Принцип методу полягає в тому, що внаслідок окиснення білків утворюються альдегідні та кетонні групи амінокис-

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю (абс., %)

Показник	ХГС (n=94)	ЦП (n=20)	Здорові (n=20)
Стать:			
- хлопчики	57 (60,6)	12 (60,0)	11 (55,0)
- дівчатка	37 (39,4)	8 (40,0)	9 (45,0)
Вік (років):			
- 3–5	14 (14,9)	-	3 (15,0)
- 6–9	19 (20,2)	3 (15,0)	5 (25,0)
- 10–17	61 (64,9)	17 (85,0)	12 (60,0)

Таблиця 2

Розподіл обстежених дітей з хронічним вірусним гепатитом С і цирозом печінки залежно від тривалості хвороби та активності запального процесу (абс., %)

Показник	ХГС (n=94)	ЦП (n=20)
Тривалість захворювання:		
- <36 міс.	22 (23,4)	-
- ≥36 міс.	49 (52,1)	11 (55,0)
- невідома	23 (24,5)	8 (40,0)
Активність захворювання		
Неактивний	33 (35,1) *	-
Мінімальна	37 (39,4) *	19 (95,0)
Низька	20 (21,3) *	1 (5,0)
Помірна та висока	4 (4,2)	-

Примітка: * – p<0,05 між групами.

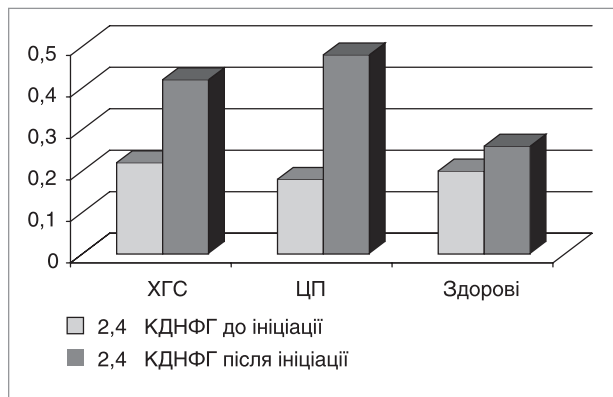


Рис. 1. Кількість 2,4-КДНФГо (нмоль/мг білка) до та після ініціації в групах обстежених дітей

слотних залишків білків, які взаємодіють з 2,4 динітрофенілгідрозом (2,4-ДНФГ). Утворені похідні 2,4-ДНФГ рееструються при довжині хвилі 530 нм на спектрофотометрі «Spekol-11». На довжині хвилі 530 нм зареєстровано кетондинітрофенілгідрозони основного характеру (2,4-КДНФГо). проведено дослідження спонтанної ОМБ (вихідний рівень 2,4-КДНФГо) та індукованої ОМБ (накопичення 2,4-КДНФГо після стимуляції ОМБ середовищем Фентона: FeSO₄ і H₂O₂). Вміст 2,4-КДНФГо в нмолях на 1 мг білка розраховано з використанням коефіцієнта молярної екстинкції (21 000 М⁻¹ см⁻¹) для похідних 2,4-ДНФГ. Показник РАМ організму протистояти окислювальному стресу розраховано за формулою (2,4-КДНФГо спонтанний x 100 / 2,4-КДНФГо індукований) [4].

Для визначення показника РАМ обстежено 94 дитини ХГС і 20 дітей з ЦП, який встановлено за даними ультразвукового дослідження (УЗД) і морфологічного дослідження біоптату печінки.

Сформовані групи не мали вірогідних відмінностей ні за віком, ні за статтю. Середній вік хворих на ХГС становив 12 (9,0–15,0) років, хворих на ЦП – 12,6 (11,5–14,5) року, здорових – 11 (9–13) років.

Середня тривалість захворювання і дітей зі встановленим шляхом інфікування у хворих на ХГС становила ≥6 років (Me 79,8 міс.; 48,0–108,0 міс.), у хворих на ЦП – ≥9 років (Me 112,9 міс.; 87,0–126,0 міс.), (p<0,01). У 45% дітей з ЦП та у 24,5% дітей з ХГС тривалість захворювання не встановлена (табл. 2).

Третина хворих на ХГС мала неактивний гепатит. Мінімальна активність захворювання встановлена в 39% хворих на ХГС і 95% дітей з ЦП (p<0,05). Низька активність захворювання спостерігалася у 20 (21,3%) хворих на ХГС та лише в 1 (5%) дитини з ЦП (p<0,05).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження ОМБ в обстежених дітей дало змогу встановити, що окислення білків відбувається як у хво-

рих, так і у здорових дітей. На думку Ф.З. Меерсона, помірна активація вільнорадикальних процесів є частиною загального адаптаційного механізму, направленою на підтримання клітинного гомеостазу [3]. Проведений попередній аналіз показав, що кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові обстежених дітей не залежала від віку дитини (r=0,18). Не встановлено відмінностей у кількості продуктів ОМБ між хлопчиками та дівчатками. До ініціації ОМБ кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові була практично однаковою як у здорових, так і у хворих на ХГС дітей (p>0,05), (табл. 3). Водночас, кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові у хворих на ЦП була суттєво нижчою, ніж у хворих на ХГС і здорових однолітків.

Ініціація процесів ОМБ в умовах *in vitro* при генерації активних форм кисню середовищем Фентона приводила до збільшення кількості 2,4-КДНФГо як у здорових, так і у хворих однолітків. Однак у здорових дітей ці зміни були незначними, на відміну від хворих із ХГС і ЦП, а у 3 здорових взагалі знизилася кількість 2,4-КДНФГо, що свідчило про підвищену стійкість білків сироватки крові в цих дітей до оксидантів. Як видно з таблиці 3, у здорових дітей ініціація процесів ОМБ приводила до збільшення кількості окислених білків у середньому на 30%, водночас, у хворих на ХГС кількість продуктів ОМБ збільшилась практично в 2 рази, а у хворих на ЦП – у 2,5 разу (рис. 1).

За даними науковців, наявність КДНФГо при спонтанній ОМБ вказує на ступінь окислювальної деструкції білка, а збільшення їх кількості після ініціації процесів окислення білків (індукційна ОМБ) свідчить про виснаження РАМ організму протидіяти оксидативному стресу [4].

Для більш детального аналізу впливу активності запального процесу на показники ОМБ сформовано дві підгрупи: 1-а – з активним гепатитом (АЛТ≥40 ммоль/л), 2-а – з неактивним (АЛТ<40 ммоль/л). Результати наведено в таблиці 4. Активність запального процесу в печінці не впливала на кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові

Таблиця 3

Кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові до та після ініціації в групах обстежених дітей, нмоль /мг білка, Me (UQ-LQ)

Довжина хвили	Показник		
	ХГС (n=94)	ЦП (n=20)	здорові (n=20)
2,4-КДНФГо			
- до ініціації	0,22 (0,1–0,3) ¹	0,18 (0,06–0,2)	0,23 (0,07–0,3) ³
- після ініціації	0,42 (0,3–0,6) ²	0,48 (0,2–0,7)	0,28 (0,1–0,3) ³
- відсоток зростання	160,5 (59,5–212,9) ^{1,2}	189,9 (106,7–260,0) ³	30,5 (14,4–42,2)

Примітки: ¹ – p<0,05 між ХГС і ЦП; ² – між ХГС і здоровими; ³ – p<0,05 між ЦП і здоровими.

Таблиця 4

Кількість 2,4-КДНФГо у сироватці крові в підгрупах хворих на хронічний вірусний гепатит С залежно від активності запального процесу, нмоль/мг білка, Ме (UQ-LQ)

Довжина хвили	Показник		
	АЛТ≥40 (n=61)	АЛТ<40 (n=33)	здорові (n=20)
2,4-КДНФГо - до ініціації	0,25 (0,13–0,32)	0,20 (0,10–0,29)	0,23 (0,07–0,3)
- після ініціації	0,47 (0,32–0,74) ^{1, 2}	0,39 (0,20–0,59) ³	0,28 (0,1–0,3)

Примітки: ¹ – p<0,05 між групою з активним гепатитом і неактивним гепатитом,

² – між групою з активним гепатитом і здоровими; ³ – p<0,05 між групою з неактивним гепатитом і здоровими.

Таблиця 5

Показник резервно-адаптаційних можливостей у групах обстежених дітей (%), Ме (UQ-LQ)

Група	ХГС (n=94)	ХГС тривалість <36 міс. (n=22)	ХГС тривалість ≥36 міс. (n=48)	ЦП (n=20)	Здорові діти (n=20)
РАМ	49,3 ^{1, 2} (31,9–62,7)	55,4 ^{4, 8} (42,0–75,9)	49,3 ^{5, 6} (35,0–62,9)	32,6 ^{3, 8} (25,0–43,5)	79,2 ⁷ (70,3–87,4)

Примітки: ¹ – p<0,05 між ХГС та здоровими; ² – p<0,05 між ХГС та ЦП; ³ – p<0,05 між ЦП та здоровими; ⁴ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання >36 міс. та групою з тривалістю захворювання <36 міс.; ⁵ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання >36 міс. та здоровими; ⁶ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання >36 міс. та ЦП; ⁷ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання <36 міс. та контролем; ⁸ – p<0,05 між групою з тривалістю захворювання <36 міс. та ЦП.

до ініціації (спонтанна ОМБ), про що свідчила відсутність вірогідної різниці за кількістю цих продуктів ОМБ у сформованих підгрупах хворих дітей. Після ініціації ОМБ у хворих на ХГС незалежно від активності запального процесу збільшується кількість утворених 2,4-КДНФГо.

Слід зазначити, що у хворих на ЦП з активним запальним процесом у печінці (АЛТ≥40) кількість 2,4-КДНФГо в сироватці крові була значно меншою, ніж у хворих на ХГС з активним гепатитом (p<0,01 між групами на всіх довжинах хвили), (рис. 2).

Виявлені зміни, можливо, зумовлені тим, що у хворих на ХГС відмічались вірогідно вищі медіани АЛТ, ніж у хворих на ЦП (відповідно 72,0 [69,0–74,5] МО/мл) і (49,0 [44,0–54,5] МО/мл), (p<0,01). Однак після ініціації у хворих на ЦП кількість 2,4-КДНФГо значно підвищилась і кількість ОМБ була практично такою самою, як і в групі хворих на ХГС з активним гепатитом.

У хворих на ЦП ВГС-етіології показники спонтанної ОМБ практично не відрізнялись від показників групи контролю. Враховуючи те, що, на відміну від ХГС, ЦП супроводжується значними змінами структури тканини, причиною виявленого нами зниження кількості продуктів ОМБ до індукції у хворих на ЦП порівняно з хворими на ХГС, на нашу думку, слід вважати наявність більш суттєвих структурних пошкоджень білків сироватки крові у дітей з ЦП.

Таким чином, перебіг ХГС у дітей супроводжується підвищеною чутливістю білків сироватки крові до окислення і накопиченням їх окислених форм у сироватці крові. Підвищення кількості 2,4-КДНФГо в сироватці крові після ініціації у хворих на ХГС відбувається як у хворих з активним гепатитом, так і з неактивним, тобто не залежить від активності запального процесу в печінці. Доведено, що при важкому окислювальному стресі знижуються процеси протеолізу окислених білків у печінкових епітеліальних клітинах, що приводить до їх накопичення, а порушення балансу між інтенсивністю ОМБ і їх протеолізом може бути одним із маркерів ураження тканин [2].

Враховуючи те, що будь-яке хронічне захворювання знижує компенсаторно-адаптаційні можливості організму, ми визначили РАМ організму шляхом розрахунку інтегрального показника РАМ [4].

Показник РАМ організму ≥70% встановлено у 70% (n=14) здорових дітей, в 11 (12%) дітей з ХГС та в жодній дитині з ЦП. Показник РАМ (50–69%) мали 3 (15%) дити-

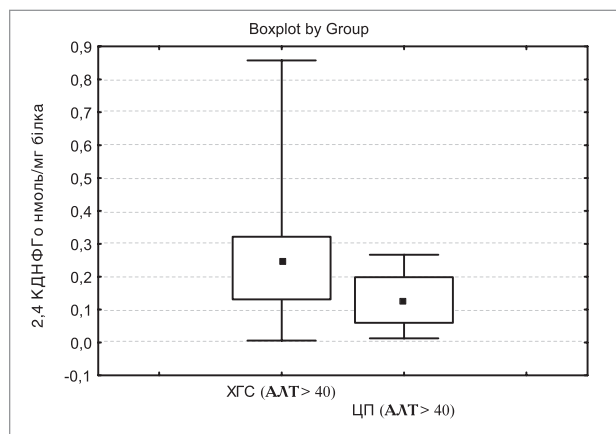


Рис. 2. Кількість 2,4-КДНФГо у хворих з активним хронічним вірусним гепатитом С і цирозом печінки

ни групи контролю, 47 (50%) дітей з ХГС і 4 (20%) дитини з ЦП. Показник РАМ (<50%) мали 36 (38%) дітей з ХГС і 16 (80%) дітей з ЦП і жодна дитина з групи контролю.

За даними проведеного дослідження, при збільшенні терміну захворювання показник РАМ знижувався (r=-0,36; p<0,05). Слід зазначити, що цей показник не мав значущого кореляційного зв'язку з АЛТ (τ=0,06; p=0,36), також не було відмінностей між підгрупами хворих з активним та неактивним ХГС (p>0,05). Показник РАМ організму наведено в таблиці 5.

Аналіз величини розрахованого показника РАМ показав, що у хворих на ХГС і ЦП він був суттєво нижчим, ніж у здорових дітей. Хворі на ХГС із невеликим терміном захворювання (<36 міс.) порівняно зі здоровими дітьми не мали вірогідних відмінностей за медіанами показника РАМ, на відміну від хворих із тривалістю ХГС ≥36 міс., де виявлено вірогідні відмінності за цим показником, розрахованим для 2,4-КДНФГо.

Розподіл показника РАМ у групах обстежених дітей наведено на гістограмі (рис. 3). Майже третина дітей з ХГС мали такі ж низькі значення показника РАМ, як і хворі на ЦП. У 11 дітей з ХГС показник РАМ становив <30%, що може свідчити про прогресуючий перебіг ХГС у цих хворих.

Враховуючи, що показник РАМ, розрахований для 2,4-КДНФГо, у хворих на ЦП був значно нижчим, ніж в

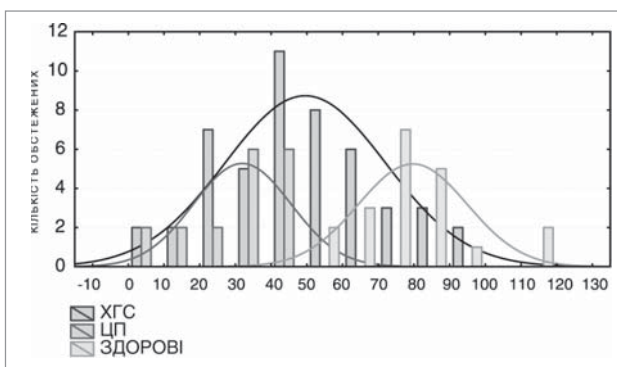


Рис. 3. Гістограма розподілення показника резервно-адаптаційних можливостей у групах обстежених дітей

Таблиця 6

Показник резервно-адаптаційних можливостей у групах хворих залежно від стадії фіброзу печінки за даними УЗД, абс. (%)

РАМ (%)	ХГС		ЦП
	стадія фіброзу		
	УЗ-маркери фіброзу відсутні (n=58)	F2-F3 (n=36)	F4 (n=20)
≥55	27 (46,0)	3 (8,3)	—
50-54	11 (20,0)	7 (19,4)	2 (10,0)
49-46	6 (10,3)	7 (19,4)	2 (10,0)
≤45	14 (24,1)	19 (52,8)	16 (80,0)

інших досліджуваних групах, а також те, що він не залежав від активності запального процесу в печінці ($\tau=-0,01$; $p=0,85$), ми вважали за можливе розглянути цей показник як маркер прогресування ХГС.

Ми провели співставлення показника РАМ у хворих на ХГС із відсутніми УЗД-маркерами фіброзу печінки, та з УЗД-маркерами, характерними для стадії фіброзу

F2-F3, а також із цим показником у хворих на ЦП. Результати наведено в таблиці 6.

У групі дітей з ХГС, які не мали УЗД-ознак фіброзу печінки, медіана показника РАМ становила 65,0 [52,5–76,6] %; у дітей з УЗД-ознаками фіброзу F2-F3 — 41,7 [24,6–54,9] %; у хворих на ЦП — 35,6 [25,0–48,4] %. Ураховуючи те, що в більшості хворих, які мали ЦП, показник РАМ становив $\leq 45\%$, ми обрали цей критерій як діагностичний для прогресуючого фіброзу печінки (специфічність — 76%; чутливість — 80%).

Індивідуальний аналіз перебігу захворювання 33 дітей з ХГС із низьким показником РАМ ($\leq 45\%$) показав, що ці діти були з терміном захворювання ≥ 6 років, і серед них, за даними високочастотного УЗД печінки з доплерометрією, 19 (57,6%) дітей мали ознаки просунутого фіброзу (ущільнення глісонової капсули, двофазний кровоток у печінковій вені, збільшення кількості ехопозитивних структур на одиницю площі печінки). У 14 дітей з низьким показником РАМ не виявлено ознак просунутого фіброзу за даними УЗД.

Перевагою запропонованого методу дослідження є те, що прогресуючий перебіг захворювання діагностується в дітей з відсутньою клінічною симптоматикою та незначними проявами фіброзу за даними УЗД.

Висновки

Перебіг ХГС у дітей супроводжується оксидативним стресом, про що свідчить підвищена чутливість білків сироватки крові до окислення, і накопиченням їх окислених форм у сироватці крові.

Розрахунок показника РАМ дитини протистояти оксидативному стресу у хворих на ХГС може бути додатковим критерієм виразності фіброзних змін у печінці і дає змогу лікареві діагностувати прогресуючий перебіг ХГС у дитини раніше, ніж з'являться УЗ-ознаки ЦП.

Показник РАМ $\leq 45\%$ може використовуватись як діагностичний критерій, що характеризує прогресуючий перебіг ХГС у дитини (специфічність — 76%; чутливість — 80%).

ЛІТЕРАТУРА

- Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / Алексей Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4. — С. 21–25.
- Дубинина Е. Окислительная модификация белков / Е. Дубинина, В. Шугалей // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 113, вып. 1. — С. 71–81.
- Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным нагрузкам и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшеничкова. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
- Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2005. — № 3. — Р. 43–46.
- Adaptation of protein carbonyl detection to the requirements of proteome analysis demonstrated for hypoxia/reoxygenation in isolated rat liver mitochondria / T. Reinheckel, S. K?rn, S. M?hring [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. — 2000. — Vol. 1; № 376 (1). — P. 59–65.
- Berlett B.S. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress / B.S. Berlett, E.R. Stadtman // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 15; № 272 (33). — P. 20313–20316.
- Choi J. Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus / J. Choi, J. Ou // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 290 (5):G. — P. 847–851.
- Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C / N. Fujita, R. Sugimoto, N. Ma [et al.] // J. Viral Hepatol. — 2008. — Vol. 15. — P. 498–507.
- Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R.L. Levine, D. Garland, C.N. Oliver [et al.] // Methods in Enzymol. — 1990. — Vol. 186. — P. 464–478.
- Friedman S.L. Liver fibrosis — from bench to bedside / Scott L. Friedman // J. Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 38–53.
- Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury / S.L. Friedman // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 275. — P. 2247–2250.
- Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection / N.S. de Mochel, S. Seronello, S.H. Wang [et al.] // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (1). — P. 47–59.
- Hepcidin expression in the liver relatively low level in patients with chronic hepatitis C / N. Fujita, R. Sugimoto, M. Takeo [et al.] // Mol. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 97–104.
- Levine R.L. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease / R.L. Levine // Free Radic. Biol. Med. — 2002. — Vol. 1; № 32 (9). — P. 790–796.
- Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein / M. Okuda, K. Li, M.R. Beard [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 366–375.

16. Shepard C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // *Lancet Infect Dis.* — 2005. — Vol. 5. — P. 558—567.
17. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease / M.J. Davies, S. Fu, H. Wang, R.T. Dean // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1151—1163.
18. Stadtman E.R. Protein oxidation / E.R. Stadtman, R.L. Levine // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 899. — P. 191—208.
19. Zaltron S. Chronic HCV infection epidemiological and clinical relevance / S. Zaltron, A. Spinetti, L. Biasi // *BMC Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 12, Suppl. 2 [PMID: 23173556 DOI: 10.1186].

Оценка прогрессирующего течения хронического вирусного гепатита С у детей с отдельными показателями оксидативного стресса

В.С. Березенко¹, Р.В. Мостовенко², М.Б. Дыба¹

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

²НДСБ «Охматдет», г. Киев, Украина

Цель — изучить особенности прогрессирования хронического вирусного гепатита С (ХГС) у детей по отдельным показателям оксидативного стресса.

Пациенты и методы. Оксидативный стресс определен по количеству кетондинитрофенилгидразонов по методу Дубининой Е.Е. Исследованы исходный уровень 2,4 кетондинитрофенилгидразонов (спонтанная окислительная модификация белков) и количество 2,4 кетондинитрофенилгидразонов после стимуляции окислительной модификации белков средой Фентона (индуцированная окислительная модификация белков). Показатель резервно-адаптационных возможностей организма противостоять оксидативному стрессу был рассчитан по формуле (2,4 кетондинитрофенилгидразон спонтанный × 100 / 2,4 кетондинитрофенилгидразон индуцированный).

Результаты. Течение хронического вирусного гепатита С у детей сопровождается повышенной чувствительностью белков сыворотки крови к окислению и накоплением их окисномодифицированных форм в сыворотке крови. Наибольшая деструкция белков под влиянием свободных радикалов наблюдалась у детей с признаками прогрессирующего течения хронического вирусного гепатита С и у больных циррозом печени. У здоровых детей инициация процессов окислительной модификации белков приводила к увеличению количества окисленных белков в среднем на 30%, в то же время, у детей, больных хроническим вирусным гепатитом С, количество продуктов окислительной модификации белков увеличилось практически в 2 раза, а у больных циррозом печени — в 2,5 раза.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об истощении резервно-адаптационных возможностей организма больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени, снижение их способности противодействовать оксидативному стрессу. Проведено сопоставление показателя резервно-адаптационных возможностей у детей, больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени, с ультразвуковыми маркерами фиброза печени. Установлено, что показатель резервно-адаптационных возможностей $\leq 45\%$ может использоваться в качестве диагностического критерия для оценки прогрессирующего фиброза печени (Sp — 76%; Se — 80%).

Ключевые слова: дети, хронический гепатит С, цирроз печени, окислительная модификация белков, резервно-адаптационные возможности, фиброз печени.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):67–71;doi10.15574/PP.2014.60.67

Evaluation of progressive chronic hepatitis C in children according to certain markers of oxidative stress

V.S. Berezenko¹, R.V. Mostovenko², M.B. Dyba¹

¹The State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,

²The National Children's Specialized Hospital «Oxmatdyt»

Purpose — to study the peculiarities of chronic hepatitis C progression in children according to certain markers of oxidative stress.

Patients and methods. Oxidative stress was determined according to the number of ketone dinitrophenylhydrozones according to Ye.Ye. Dubinina's method. The initial level of basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones (spontaneous protein oxidative modification and accumulation of basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones after stimulation of protein oxidative modification by the Fenton reaction environment (induced protein oxidative modification) were determined. The rate of adaptation reserve possibilities of the organism to resist oxidative stress was calculated according to the formula (spontaneous basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones × 100 / induced basic 2.4 ketone dinitrophenylhydrozones).

Results. The progression of chronic hepatitis C in children is accompanied by the increased sensitivity of serum proteins to oxidation and the accumulation of their oxidative modifications in serum. The greatest destruction of proteins under the influence of free radicals was observed in children with markers of progressive chronic hepatitis C, as well as in those suffering from liver cirrhosis. In healthy children the initiation of protein oxidative modification processes led to an average of a 30% increase of the oxidized proteins number, while in children with chronic hepatitis C the number of protein oxidative modification products was practically twice as much, and in children with liver cirrhosis a 150% increase was observed.

Conclusion. The data received testify to the depletion of adaptation reserve possibilities of the organism of children suffering from chronic hepatitis C and liver cirrhosis, as well as to their reduced ability to resist oxidative stress. A comparison of adaptation reserve possibilities rate in children with chronic hepatitis C and liver cirrhosis with ultrasound markers of fibrosis was conducted. It was determined that the adaptation reserve possibilities rate $\leq 45\%$ can be used as a diagnostic criterion for the evaluation of progressive liver fibrosis (Sp — 76%; Se — 80%).

Key words: children, chronic hepatitis C, liver cirrhosis, protein oxidative modification, adaptation reserve possibilities, liver fibrosis.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна - д.мед.н., учений секретарь, руководитель научной группы изучения фиброгенеза печени и методов его коррекции ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-26.

Мостовенко Раиса Васильевна - к.мед.н., зав. инфекционно-боксированным отделением НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: ул. В. Черновола, 28/1; тел.: (044) 483-80-26.

Дыба Марина Борисовна - к.мед.н., ст. н. сотр. отделения заболеваний печени и органов пищеварения ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-26.

Статья поступила в редакцию 2.12.2014 г.

УДК 616-091.8-18.74:616.379-008.65]-053.3/6

Н.М. Громнацька, О.Я. Склярів, І.С. Фоменко

Маркери ендотеліальної дисфункції при інсулінорезистентності в дітей і підлітків

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):72–76;doi10.15574/PP.2014.60.72

Мета — вивчити маркери, які доцільно використовувати в діагностиці ендотеліальної дисфункції в дітей з інсулінорезистентністю.**Пацієнти та методи.** Проведено визначення інсуліну, глюкози, оксиду азоту, L-аргініну, лептину, малонового діальдегіду, мікропротеїнурії, мікроальбумінурії, товщини інтима-медіа загальної каротидної артерії, підрахунок індексів HOMA-IR та Caro у 189 дітей віком 9–18 років, які сформували 2 групи: 1-а група — 54 діти з інсулінорезистентністю, 2-а група — 135 дітей з нормальною чутливістю тканин до інсуліну.**Результати.** Виявлено, що в дітей з генералізованим та абдомінальним ожирінням інсулінорезистентність діагностувалася вірогідно частіше, ніж у дітей з нормальною масою тіла ($p=0,032$). Показники вуглеводного метаболізму в дітей з інсулінорезистентністю вірогідно відрізнялись від параметрів дітей групи контролю. Рівень базального імунореактивного інсуліну крові в дітей 1-ї групи в 2,3 разу, базового рівня глюкози на 13,0% перевищував показник у дітей 2-ї групи. Найбільш суттєва різниця в показниках спостерігалась в індексі HOMA-IR та Caro. Вірогідна різниця в рівні оксиду азоту ($p=0,049$), як маркера ендотеліальної дисфункції, відмічалась в дітей 1-ї та 2-ї груп. L-аргінін у дітей 1-ї групи на 27,1% перевищував показник у дітей 2-ї групи, але рівня вірогідності не досягав. Рівень лептину в дітей 1-ї групи в 7,5 разу перевищував аналогічний показник у дітей 2-ї групи ($p=0,003$). Вірогідна різниця спостерігалась у значеннях малонового діальдегіду, який у дітей 1-ї групи був на 12,5% нижчим ($p=0,005$), ніж у дітей 2-ї групи. Мікроальбумінурія в дітей 1-ї групи на 15,5% перевищувала показник у дітей 2-ї групи ($p=0,630$). Мікропротеїнурія в дітей 1-ї групи на 3,6% перевищувала рівень у дітей 2-ї групи ($p=0,770$). Товщина інтима-медіа загальної каротидної артерії в дітей 1-ї групи не відрізнялась від аналогічного показника в дітей групи контролю.**Висновки.** Інсулінорезистентність у дітей супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, найбільш чутливими маркерами якої є оксид азоту та загальний лептин крові, що доцільно використовувати в діагностиці.**Ключові слова:** маркери, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність, діти, підлітки.

Важливе значення в генезі соматичної патології надається структурі та функції ендотелію судин, який розглядається, з одного боку, як орган-мішень, що найбільш рано уражується при метаболічних захворюваннях, артеріальній гіпертензії (АГ), а з іншого — як чинник, що впливає на їх розвиток [9]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД), потовщення та підвищення жорсткості судинної стінки створюють метаболічно- та ферментативно-активне середовище, яке вважається універсальним патогенетичним механізмом розвитку низки захворювань: АГ, метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок тощо [4, 14].

Ендотелій судин, представлений шаром клітин на базальній мембрані, які забезпечують функціональну рівновагу вазомоторних реакцій, проліферацію клітин, тромбоутворення, запалення та оксидативний стрес, підтримують непроникливість судинного бар'єру для клітин крові та плазмових білків. Ендотелій є важливим структурно-функціональним елементом судин і відіграє провідну роль у підтримці взаємовідносин між багатьма функціями організму — вазодилатацією і вазоконстрикцією, синтезом інгібіторів і промоторів росту, факторами, що попереджають або сприяють запальному процесу, анти- та прооксидантами [9, 13].

Предиктором розвитку ЕД та артеріальної жорсткості є індекс HOMA-IR як показник інсулінорезистентності (ІР) [1]. Патогенетичним зв'язком між ІР та ЕД слугує хронічне запалення, яке має млявий перебіг. Прозапальні цитокіни, синтез яких підвищений при ожирінні та ІР, утворюються переважно в гіпертрофованих адипоцитах, преадипоцитах та макрофагах. Вони стимулюють локальну продукцію С-реактивного білка в гладеньких м'язах судин, який відіграє безпосередню роль у розвитку ЕД з посиленням секреції вазоконстрикторів (ендотеліну та тромбоксану) і зниженням секреції вазодилаторів (оксиду азоту (NO) та простагліцину) [1].

Стимуляція інсуліном локальної ренін-ангіотензинової системи судин викликає підвищення NADPH-оксидазної активності, зниження біодоступності NO та поси-

лення продукції активних форм кисню [1]. Ангіотензин II, окислювальний стрес, ЕД, прозапальні цитокіни, молекули адгезії активують матриксні металопротеїнази, які викликають фрагментацію молекул еластину, деградацію базальної мембрани, міграцію клітин гладеньких м'язів та проліферацію інтими [12]. Через мітоген-активовану протеїнкіназу інсулін сприяє ушкоджуючим судинним процесам за рахунок стимуляції факторів росту: тромбоцитарного, інсуліноподібного, трансформуючого фактора росту Р, фактора росту фібробластів, що приводить до проліферації та міграції клітин гладеньких м'язів, до проліферації фібробластів судинної стінки, до накопичення позаклітинного матриксу. Ці процеси зумовлюють ремоделювання серцево-судинної системи, розвиток ЕД, втрату еластичності судинної стінки, порушення мікроциркуляції, прогресування атерогенезу [4].

В умовах ІР посилюється мітогенна дія інсуліну, яка також спричиняє проліферацію гладеньких м'язів судинної стінки [4].

Розвиток ЕД і підвищення артеріальної жорсткості є універсальною відповіддю тканин на хронічне підвищення рівня хімічного при гіперглікемії та ІР та запального стресу. Порушення вуглеводного обміну, ІР та ожиріння є важливими негемодинамічними компонентами ЕД та раннього судинного старіння [4].

Метаболічні порушення в ліпідному спектрі крові, вуглеводному обміні, гормональній, гомеостатичній, колоїдно-онкотичній, електролітній рівновазі з накопиченням у сироватці крові патологічних складових чинять гістотоксичний вплив і є чинниками агресії до ендотелію судин [3, 5]. Вважають, що ЕД є інтегральною складовою синдрому ІР, що приводить до її посилення, збільшення реактивності судин, формування АГ, розвитку кардіоваскулярних ускладнень [6].

NO, ендотеліальний фактор релаксації — найбільш важлива субстанція, яка виробляється судинним ендотелієм для регуляції судинного тонуусу [8]. NO синтезується шляхом перетворення незамінної амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін за участі конституціонального ферменту

ендотеліальної NO-синтази (eNOS), яка міститься в ендотеліальних клітинах і відповідає за синтез базального рівня NO та динамічну зміну рівня NO у відповідь на фізичні та хімічні впливи [22]. У подальшому NO окислюється послідовно до NO₂ та NO₃.

Участь лептину в ендотеліальній функції доведена наявністю рецепторів в ендотелії судин [20]. Korda M. et al. [16] встановили, що лептин у нормальних фізіологічних умовах у здорових осіб сприяє вивільненню з ендотелію судин NO та ендотеліну-1, тоді як в осіб з ожирінням та IP цей ефект не знайдено. За даними інших авторів, лептин здійснює інгібуючу дію на фактори дилатації судин – ендотеліальний синтез NO, з яким знаходиться у концентраційно залежному зворотному кореляційному зв'язку [20, 21], викликаючи гуморальну пресорну дію [16]. Підвищення рівня лептину супроводжується зменшенням L-аргініну в клітинах ендотелію судин [20].

При гіперлептинемії в клітинах ендотелію відбувається стимуляція утворення супероксиду (O₂⁻), який вступає в реакцію з NO з утворенням ONOO⁻ – пероксинітриду, тобто підвищення рівня лептину, притаманне IP, формує дисбаланс NO/ONOO⁻, що приводить до зниження рівня NO, розвитку окисного стресу та пероксидації [19, 25].

До гуморальних показників, що характеризують ендогенний синтез і біодоступність оксиду азоту відносять малоновий діальдегід та супероксиддисмутазу як маркери оксидативного стресу та гіперпероксидації [2, 8]. Зменшення оксидативного стресу та утворенню окислювальних радикалів зумовлюється зменшенням IP та токсичності гіперглікемії [18].

Ендотеліальна дисфункція пов'язана з потовщенням комплексу інтима-медіа, гіперплазією гладеньких м'язів судин, підвищенням вмісту колагену, деградацією еластину [1]. Європейське товариство гіпертензії (ESH) та Європейське товариство кардіології (ESC) [20] наголошують на необхідності визначення субклінічного ураження судин за допомогою дослідження товщини інтима-медіа (ТІМ) як сурогатного маркера в континуумі васкулярної патології. Існують дані відсутності вірогідності змін ТІМ і недоцільності її визначення в педіатрії [7].

Одним із ранніх проявів генералізованого ураження ендотелію судин із порушенням його проникливості й безпосередньо судин клубочкового апарату нирок є мікроальбумінурія (МАУ). Чисельними дослідженнями доведено, що МАУ є інформативними маркерами ДЕ та гіпертензивного ураження нирок у дорослій популяції [3, 11, 15, 17]. Механізм появи МАУ полягає в надзвичайній чутливості нирок до дії вазоконстрикторів і вазодилататорів. При ослабленні захисних функцій NO виникає внутрішньоклубочкова гіпертензія, з'являється МАУ, підвищується артеріальний тиск, розвивається дисметаболічна нефропатія [10]. Наголошується на відсутності вірогідних змін у показниках МАУ у дітей і заперечується доцільність її використання в педіатрії [7].

Ендотеліальна дисфункція виявляється в дорослих пацієнтів за традиційними добре вивченими параметрами, тоді як у дітей значущість окремих маркерів розвитку ЕД досліджена недостатньо.

Мета роботи – вивчити маркери ЕД – NO, L-аргінін, малоновий діальдегід, МАУ, мікропротеїнурію, лептин, ТІМ каротидних артерій у дітей з IP.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 189 дітей віком 9–18 років, які сформували 2 групи: 1-ша група – 54 дитини з IP, 2-га група – 135 дітей з нормальною чутливістю до інсуліну. Групи не відрізнялись за віковою та статевими ознаками. Вік дітей 1-ї групи становив 15,0 [12,0–16,0] року, 2-ї групи – 15,0 [12,0–17,0] року.

Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом. Для вивчення базального імунореактивного інсуліну в крові використовували метод твердофазного імунферментного аналізу (реактив Insulin Enzyme Immunoassay Kit фірми DRG Instruments GmbH, Germany) на автоматичному імунферментному аналізаторі Tecan Sunrise (Австрія) та Stat Fax 1904.

Індекс НОМА-ІР вираховували за формулою: [глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкОд/мл): 22,5 (у.од).

Для підрахунку індексу Саго використовували формулу:

[глюкоза (ммоль/л) / інсулін (мкОд/мл)] (у.од).
Ознакою IP вважали значення індексу НОМА-ІР понад 2,77 у.о. та індексу Саго менше 0,33 у.од.

Визначення NO за метаболітами NO₂ та NO₃ у сироватці крові проводили колориметричним методом непрямой фотометричної специфічної кольорової реакції з реактивом Грасса, при довжині хвилі 540 нм на біохімічному аналізаторі Stat Fax 1904 (спектрофотометр) за методом Green L.C., et al. 1982.

Визначення вмісту вільного L-аргініну в сироватці крові проводили спектрофотометричним біохімічним методом на спектрофотометрі при λ 500 нм за методом Веремєнка К.Н. та ін. (1988). Нормою L-аргініна в крові вважають 19,84±0,44 мкг/мл.

Визначення лептину, як регулятора жирового обміну проводили ензимним імунозв'язуючим імунсорбентним методом, побудованим на принципі сандвіча з використанням реактивів Leptin Sandwich фірма DRG ELISA на імунферментному аналізаторі Tecan Sunrise (Австрія) та Stat Fax 1904.

Малоновий діальдегід у сироватці крові досліджували реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Оптичну густину розчину визначали електрофотометрично при 523 нм за Тимурбулатовим М.А. та ін. (1981).

Мікроальбумінурії в ранішній порції сечі визначали кількісним методом за допомогою твердофазового імунферментного аналізу з використанням набору DRG Tec

Таблиця 1

Частота діагностики інсулінорезистентності в дітей залежно від ступеня вгодованості та артеріального тиску

Показник	Діти з інсуліно-резистентністю n=54	Діти з нормальною чутливістю до інсуліну n=135
Надлишкова маса тіла, n (%)	21(30,9)*	47(69,1)*
Генералізоване ожиріння, n (%)	22(42,3)	30(57,7)
Абдомінальне ожиріння, n (%)	27(41,5)	38(58,5)
Первинна артеріальна гіпертензія, n (%)	3(13,6)*	19(86,4)*
Здорові діти з нормальною масою тіла, n (%)	7(14,9)*	40(85,1)*

Примітка: * – розбіжність значуща (p<0,05) при порівнянні 1-ї та 2-ї групи.

Таблиця 2

Вірогідність діагностики інсулінорезистентності в дітей з різним ступенем і характером жиронакопичення та наявністю артеріальної гіпертензії (р)

Показник	Надлишко- ва маса тіла	Генералі- зова- не ожиріння	Абдомі- нальне ожиріння	Первинна артеріальна гіпертензія	Здорові діти з нормальною масою тіла
Надлишкова маса тіла	1,0	0,475	0,404	0,273	0,134
Генералізоване ожиріння	0,475	1,0	1,0	0,110	0,032*
Абдомінальне ожиріння	0,404	1,0	1,0	0,119	0,026*
Первинна артеріальна гіпертензія	0,119	0,110	0,119	1,0	1,0
Здорові діти з нормальною масою тіла	0,134	0,032*	0,026*	1,0	1,0

Примітка: * – вірогідність показника $p < 0,05$ при порівнянні підгруп дітей з різним ступенем і характером накопичення жиру та наявністю первинної артеріальної гіпертензії.

Таблиця 3

Параметри вуглеводного обміну в дітей з інсулінорезистентністю та нормальною чутливістю до інсуліну, Me (25-й; 75-й перцентиль)

Параметри	1-а група n=54	2-а група n=135
Базальний імунореактивний інсулін, мОд/мл	16,6 (14,2–22,5)*	7,3 (1,8–9,6)*
Базальна глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,5–5,6)*	4,6 (4,0–5,2)*
НОМА-IR, у.од.	3,76 (3,2–4,78)*	1,47 (0,47–1,91)*
Індекс Саго, у.од.	0,32 (0,21–0,38)*	0,67 (0,46–2,2)*

Примітка: * – розбіжність значуща ($p < 0,0001$) при порівнянні 1-ї та 2-ї груп.

Gmbh, Німеччина. МАУ діагностували при рівні екскреції альбуміну з сечею в межах 30–300 мг/л, нормальбуміну-рію – менше 20 мг/л.

Визначення мікропротеїнурії проводили фотометричним колориметричним методом із пірогалоловим червоним із використанням набору Белок-ПГК-Ново (Росія) на аналізаторі Белур 600. Нормальними величинами протеїну в сечі були значення до 0,120 г/л або до 0,141 г/добу.

Аналіз морфометричних і кінетичних показників загальної сонної артерії здійснювали за даними сонографії, яку проводили на ультразвуковому сканері TOSHIBA XARIO (Японія) секторним датчиком 2 Мг за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американської Асоціації ехокардіографії. Дослідження проводили в положенні лежачи на лівому боці після 15-хвилинного відпочинку.

Отриманий матеріал статистично аналізували за допомогою інтегрованих систем STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, USA). Для парного міжгрупового порівняння кількісних показників при параметричному розподілі використовували T-test Student (a), при непараметричному розподілі – U-критерій Манна–Уїтні. Результати представлені у вигляді медіани із зазначенням інтерквартильного розмаху (25 та 75-й перцентиль). З метою з'ясування кореляційних зв'язків визначали критерій r (непараметричний тест Спірмена). Для визначення зв'язку між

якісними характеристиками застосовували критерій Фішера. Вірогідними вважались показники при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Інсулінорезистентність виявлено у 54 (28,6%) з 189 обстежених дітей. З них у 21 (30,9%) із 68 дітей з надлишковою масою тіла, у 22 (42,3%) з 52 дітей з генералізованим ожирінням, у 27 (41,5%) з 65 дітей з абдомінальним ожирінням, у 3 (13,5%) з 22 дітей з первинною АГ та у 7 (14,9%) з 47 здорових дітей з нормальною масою тіла та артеріальним тиском (табл. 1). У дітей з первинною АГ і здорових дітей з нормальною масою тіла та артеріальним тиском ІР діагностовано вірогідно рідше, ніж нормальну чутливість до інсуліну.

Виявлено, що в дітей з генералізованим та абдомінальним ожирінням ІР діагностовано вірогідно частіше, ніж у дітей з нормальною масою тіла та первинною АГ ($p_1 = 0,032$ та $p_2 = 0,026$ відповідно) (табл. 2).

Індекс маси тіла (ІМТ) у дітей з ІР на 8,5% ($p = 0,019$) перевищував ІМТ дітей 2-ї групи, показники ІМТ становили 24,8 (21,8–28,5) $\text{кг}/\text{м}^2$ та 22,8 (19,4–26,3) $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідно. Обвід талії в дітей 1-ї групи [81,0 (74,0–89,0)] см на 6,5% перевищував обвід талії дітей 2-ї групи [76,0 (68,0–86,0)] см ($p = 0,026$).

Показники вуглеводного метаболізму в дітей з ІР вірогідно відрізнялись від параметрів дітей групи контролю.

Таблиця 4

Показники маркерів ендотеліальної дисфункції в дітей з інсулінорезистентністю та нормальною чутливістю тканин до інсуліну, Me (25-й; 75-й перцентиль)

Показник	1-а група n=54	2-а група n=135
НО, кмоль/л	2,1 (1,8–2,4)	2,2 (1,9–3,0)*
L-аргінін, мкг/мл	55,3 (32,4–72,4)	43,5 (28,7–67,8)
Лептин, нг/мл	16,6 (10,1–25,5)	2,2 (1,9–25,5)*
Малоновий діальдегід, нмоль/л	75,5 (67,0–83,0)	85,0 (74,0–97,0)*
МАУ, мг/л	5,14 (3,53–12,17)	4,47 (2,76–11,37)
Мікропротеїнурія, мг/л	0,057 (0,029–0,111)	0,055 (0,032–0,101)
Товщина інтима-медіа загальної сонної артерії, мм	0,6 (0,5–0,6)	0,6 (0,6–0,7)

Примітка: * – розбіжність значуща ($p < 0,05$) при порівнянні 1-ї та 2-ї груп.

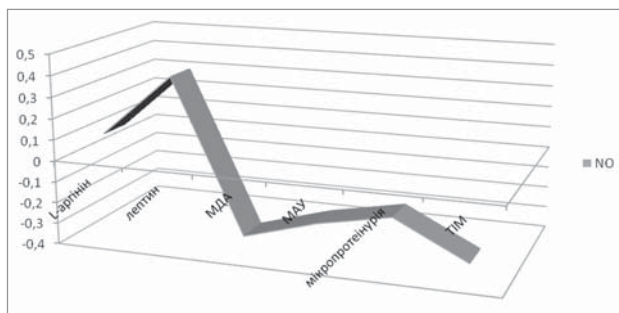


Рис. Кореляційна залежність за непараметричним критерієм г тесту Спірмена між оксидом азоту та запропонованими маркерами ендотеліальної дисфункції

Рівень інсуліну крові в дітей 1-ї групи в 2,3 разу був вищим, ніж у дітей 2-ї групи (табл. 3). Базовий рівень глюкози в дітей 1-ї групи на 13,0% перевищував показник у дітей 2-ї групи. Найбільш суттєва різниця в показниках спостерігалась в індексі HOMA-IR в 2,6 разу та індексі Саго в 2,1 разу в дітей 1-ї та 2-ї груп.

Вірогідна різниця в рівні NO ($p=0,049$) як маркері ЕД спостерігалась у дітей 1-ї та 2-ї груп (табл. 4). L-аргінін у дітей 1-ї групи на 27,1% перевищував показник у дітей 2-ї групи, але рівня вірогідності не досягав. Рівень лептину у дітей 1-ї групи в 7,5 разу перевищував аналогічний показник у дітей 2-ї групи ($p=0,003$).

Вірогідна різниця виявлена в значеннях малонового діальдегіду, який у дітей 1-ї групи був на 12,5% нижчим ($p=0,005$), ніж у дітей 2-ї групи, що не відповідає даним літератури інтенсифікації вільнорадикального перекисного окислення та підвищення рівня малонового діальдегіду зі збільшенням рівня глюкози та формуванням ІР [8, 11].

Рівень МАУ в дітей 1-ї групи на 15,5% перевищував показник у дітей 2-ї групи ($p=0,630$). Мікропротеїнурія в дітей 1-ї групи на 3,6% була вищою порівняно з дітьми 2-ї групи ($p=0,770$).

Товщина інтима-медіа загальної сонної артерії в дітей 1-ї групи не відрізнялася від аналогічного показника в дітей групи контролю ($p=0,480$), що відповідає даним літератури [7].

ЛІТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / И.Д. Стражеско, О.Н. Качева, Д.У. Акашева [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 6 (110). — С. 30—34.
2. Вплив симвастатину на гуморальні показники, пов'язані з метаболізмом оксиду азоту / В.І. Волков, Т.М. Бондар, Л.М. Яковлева [та ін.] // Матеріали XV з'їзду терапевтів України, м. Київ, 22—23 квітня 2004 р. — Київ : СПД Коляда О.П., 2004. — С. 33—34.
3. Коренев Н.М. Состояние почечного кровотока и эндотелиальная функция почек у подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией / Н.М. Коренев, И.Н. Бессонова // Перинатология и педиатрия. — 2014. — № 2 (58). — С. 80—84.
4. Леженко Г.А. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением / Г.А. Леженко, К.В. Гладун, Е.Е. Пашкова // Дитячий лікар. — 2011. — № 3 (10). — С. 23—34.
5. Малюкова Н.Г. Про частоту сполученої патології у хворих ішемічною хворобою серця. Матеріали Ювілейного VIII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, м. Івано-Франківськ, 21—22 квітня 2005 р. — Івано-Франківськ, 2005. — С. 79—80.
6. Маркеры метаболического синдрома у подростков с артериальной гипертензией / И.В. Плотникова, Т.Е. Сулова, Н.М. Желтоногова [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 39—43.

Таким чином, із досліджених ознак ЕД у дітей з ІР може використовуватись NO і загальний лептин крові, які вірогідно були вищими в дітей 1-ї групи порівняно з дітьми групи контролю.

Виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між індексом HOMA-IR та NO ($r=0,620$; $p=0,010$), HOMA-IR та лептином ($r=0,318$; $p=0,031$), що вказує на залежність ендотеліальної функції, ідентифікованої за NO та лептином, від ІР у дітей. Більш тісна кореляція виявлена між імунореактивним інсуліном та NO ($r=0,76$; $p=0,001$), імунореактивним інсуліном та лептином ($r=0,391$; $p=0,007$).

Вірогідна кореляційна залежність між базальним рівнем глюкози та NO ($r=-0,227$; $p=0,166$), глюкози та лептином ($r=-0,197$; $p=0,189$) та іншими маркерами ЕД у дітей не виявлена.

Для підтвердження імовірності використання запропонованих ознак в якості маркерів ЕД у дітей вивчено кореляційну залежність NO як стандарту ендотеліальної функції з іншими показниками. Виявлено, що лише загальний лептин знаходився у високому вірогідному зв'язку з NO ($r=0,40$), тоді як кореляційна залежність NO з іншими запропонованими маркерами ендотеліальної функції не досягала рівня вірогідності і становила: NO та MDA ($r=-0,32$), NO та МАУ ($r=-0,22$), NO та мікропротеїнурія ($r=-0,15$), TIM ($r=-0,32$) (рис.).

Таким чином, встановлено вірогідну залежність показників вуглеводного обміну та ІР за даними базальної інсулінемії та HOMA-IR з показниками ендотеліальної функції. Виявлено найбільш чутливі маркери ЕД у дітей з ІР — NO та лептин, які можливо використовувати в діагностиці ЕД.

Питання верифікації маркерів ЕД у дітей з ІР потребує подальшого дослідження, в силу непересічного значення синдрому ІР у виникненні метаболічної та серцево-судинної патології в дітей та необхідності її ранньої діагностики.

Висновки

Інсулінорезистентність в дітей супроводжується розвитком ЕД.

Найбільш чутливими маркерами ЕД у дітей з ІР виявлені NO та загальний лептин, які щільно асоційовані з базальним інсуліном та ІР за даними HOMA-IR, що доцільно використовувати в діагностиці.

7. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов: сб. / под ред. Оганова Р.Г. — 2-е изд. — Москва: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. — С. 106—147.
8. Пікас О.Б. Роль оксиду азоту і його метаболітів в організмі людини та у розвитку патологічних процесів / О.Б. Пікас, В.І. Петренко // Acta Medica Leopoliensia. — 2007. — Vol. 12, № 3—4. — С. 114—118.
9. Проблема патогенезу гіпертонічної хвороби. Сучасний погляд та ключові механізми / С.М. Коваль, М.Ю. Пенькова, О.В. Мисниченко, О.М. Литвинова // Експериментальна та клінічна медицина. — 2010. — № 4 (49). — С. 49—54.
10. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // Ендокринологія. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 220—226.
11. Ребров А.П. Взаимосвязи функционального состояния почек и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. — 2012. — № 5—6. — С. 19—23.
12. Старење судова: основне признаке и механизми / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № 4. — С. 93—100.

13. Сучасні методи вивчення ендотеліальної дисфункції у дітей / Н.І. Гончаренко, І.С. Лукьянова, Б.А. Тарасюк [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 1 (25). — С. 53—55.
14. Ципкун В.А. Стан ендотеліальної функції у вагітних при універсальній діабетичній ангіопатії / В.А. Ципкун // Перинатология и педиатрия. — 2012. — № 3 (51). — С. 10—12.
15. Шарипова Г.Х. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома / Г.Х. Шарипова, И.Е. Чазова // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 6. — С. 25—28.
16. Adipose tissue as endocrine organ: from theory to practice / M.H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M.I. Alonso-Vale, F.B. Lima // J. Pediatrics (RioJ). — 2007. — Vol. 83 (5 Suppl.). — P. 192—203.
17. Beta-2 microglobulin as a predictor of peripheral arterial disease in diabetes: the effect of estimated glomerular filtration / P. Rheeder [et al.] // Jemds. — 2012. — Vol. 17, № 3. — P. 141—144.
18. Le Lay S. Oxidative stress and pathologies: from a adipocentric point of view / S. Le Lay, G. Simard, M.C. Martinez, R. Andriantsitohaina // Oxid. Med. Cell. Longev. — 2014. — 908539.
19. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein — 1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via lipoprotein kinase A. / S.I. Yamagishi, D. Edelstein, X.L. Du [et al.] // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 25096—25100.
20. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity / M. Korda, R. Kubart, S. Patton, T. Malinski // Am. J. Physiol. Heart. Cir. Physiol. — 2008. — Vol. 259 (4). — P. 1514—1521.
21. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity / J. Wang, H. Wang, W. Luo, C. Guo [et al.] // J. Hypertens. — 2013. — № 2. — P. e000299.
22. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134. — P. 2798—2800.
23. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25 (6). — P. 1105—1187.
24. Standi E. Etiology and consequences of metabolic syndrome / E. Standi // Eur. Heart. Journal. — 2005. — Vol. 7. — Suppl. D. — P. 10—13.
25. Wolin M.S. The sources of oxidative stress in the vessel wall / M.S. Wolin, M. Ahmed, S.A. Gupte // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P. 1659—1661.

Маркеры эндотелиальной дисфункции при инсулинорезистентности у детей и подростков

Н.Н. Громнацкая, Е.Я. Скляр, И.С. Фоменко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Цель — изучить маркеры, которые целесообразно использовать в диагностике эндотелиальной дисфункции у детей с инсулинорезистентностью.

Пациенты и методы. Проведено определение инсулина, глюкозы, оксида азота, L-аргинина, лептина, C-реактивного протеина, мочевой кислоты, малонового диальдегида крови, микропротеинурии, микроальбуминурии, толщины интима-медиа общей каротидной артерии, подсчет индексов HOMA-IR и Caro у 189 детей в возрасте 9–18 лет, которые сформировали 2 группы: 1-я группа — 54 ребенка с инсулинорезистентностью, 2-я группа — 135 детей с нормальной чувствительностью тканей к инсулину.

Результаты. Выявлено, что у детей с генерализованным и абдоминальным ожирением инсулинорезистентность диагностировалась достоверно чаще, чем у детей с нормальной массой тела ($p=0,032$). Показатели углеводного метаболизма у детей с инсулинорезистентностью достоверно превышали параметры у детей группы контроля. Уровень базального иммунореактивного инсулина крови у детей 1-й группы в 2,3 раза был выше аналогичного показателя у детей 2-й группы. Базальный уровень глюкозы у детей 1-й группы на 13,0% превышал показатель у детей 2-й группы. Наиболее существенная разница в показателях наблюдалась в индексе HOMA-IR та Caro.

Достоверная разница в уровне оксида азота крови ($p=0,049$), как маркера эндотелиальной дисфункции, наблюдалась у детей 1-й и 2-й групп. L-аргинин крови у детей 1-й группы на 27,1% превышал показатель у детей 2-й группы, но уровня достоверности не достигал. Концентрация общего лептина крови у детей 1-й группы в 7,5 раза превышала аналогичный показатель у детей 2-й группы ($p=0,003$). Достоверная разница наблюдалась в значении малонового диальдегида крови, который у детей 1-й группы был на 12,5% меньше ($p=0,005$), чем у детей 2-й группы. Микроальбуминурия у детей 1-й группы на 15,5% превышала показатель у детей 2-й группы ($p=0,630$). Микропротеинурия у детей 1-й группы на 3,6% превышала уровень у детей 2-й группы ($p=0,770$). Толщина интима-медиа общей каротидной артерии у детей 1-й группы не отличалась от аналогичного показателя у детей группы контроля.

Выводы. Инсулинорезистентность у детей сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, наиболее чувствительными и информативными маркерами которой являются оксид азота и общий лептин, что рационально использовать в диагностике.

Ключевые слова: маркеры, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, дети, подростки.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):72–76;doi10.15574/PP.2014.60.72

Endothelial dysfunction markers in insulin resistance in children and adolescents

N.M. Gromnatska, Ye.Ya. Sklyarov, I.S. Fomenko

Daniilo Halitskiy Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Purpose — to study markers of endothelial dysfunction in children with insulin resistance.

Patients and methods. Children (189) aged from 9 to 18 years were examined. They formed 2 groups: 1 group — 54 children with insulin resistance, 2 group — 135 children with normal insulin sensitivity. Insulin, glucose, nitric oxide, L-arginin, leptin, malon dialdehyd, microproteinuria, macroalbuminuria, arteria carotis intima-media thickness, HOMA-IR and Caro were studied.

Results. In children with general and abdominal obesity insulin resistance is diagnosed more often than in children with normal body mass ($p=0,032$). Carbohydrate metabolic data in children with insulin resistance sensitively differs from data of control group children. Fasting insulin concentration in children of the 1 group was 2.3 times higher than in children of the 2 group. Concentration of fasting glucose in children of the 1 group was on 13.0% higher than in children of the 2 group. The most sensitively difference was between index HOMA-IR and index Caro in children of 1 group and 2 group. Sensitively difference was detected in marker of endothelial dysfunction nitric oxide concentration ($p=0,049$) in children of 1 group and 2 group. L-arginine in children of 1 group was on 27.1% higher, than in children of the 2 group. Leptin concentration in children of the 1 group was 7.5 times higher than in children of the 2 group ($p=0,003$). Sensitively difference was detected in malon dialdehyd, which on 12.5% was lower ($p=0,005$) in children of the 1 group than in 2 group. Microalbuminuria in children of the 1 group on 15.5% was higher than in children of the 2 group ($p=0,630$). Microproteinuria in children of the 1 group on 3.6% was higher than in children of the 2 group ($p=0,770$). Intima-media thickness of common arteria carotis did not differ in 2 groups.

Results. Insulin resistance in children causes endothelial dysfunction, which most sensitively markers are nitric oxide and total leptin in blood, that may be used as diagnostic criterions.

Key words: markers, endothelial dysfunction, insulin resistance, children, adolescents.

Сведения об авторах:

Громнацкая Наталия Николаевна — доц. каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел. раб. (032) 262-72-08.

Скляр О. Я. — каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б

Фоменко И. С. — каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б

Статья поступила в редакцию 18.08.2014 г.

УДК 616-008.9:577.112.387.]-056.7-027.553

Л.Н. Боярская¹, Г.Н. Дмитрикова¹, И.Г. Денисенко²

Орфанные болезни: семейный случай тирозинемии 1-го типа

¹Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

²KY «Городская детская многопрофильная больница № 5», г. Запорожье, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):77–81;doi10.15574/PP.2014.60.77

Резюме. В статье дано определение орфанных (редких) болезней. Приведена информация о патогенезе, клинике, диагностике и лечении тирозинемии 1-го типа, которая представляет собой нарушение обмена аминокислоты тирозина. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и обусловлено мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы. В результате генетического дефекта распад тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути, с образованием высокотоксичных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, которые являются митохондриальными токсинами. Накопление этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тяжелой коагулопатии. Специфическая терапия проводится препаратом «Нитизинон». Описаны два клинических случая цирроза печени у новорожденных (сиссов) с тирозинемией 1-го типа.

Ключевые слова: орфанные болезни, тирозинемия, сукцинилацетон, цирроз, нитизинон.

Орфанные заболевания (редкие заболевания, «сиротские заболевания», rare disease, orphan disease) — это большая группа патологий, распространенность каждой из которых в общей популяции не превышает 1 случая на 2 000 человек. Критерии принадлежности заболевания к орфанным во всех странах разные: критерий в Европейском Союзе — 1 случай на 2 000 человек, в США — 1 случай на 1 250 человек, в России — 1 случай на 10 000 человек.

Термин «орфанные», так называемые «сиротские», используется с января 1983 г., когда в США был принят закон «Orphan Drug Act». Он обозначил 1 600 редких заболеваний, причины возникновения которых и лечение были мало изученными. Акт впервые регламентировал не только наличие редкого заболевания, но и льготы для производителей лекарств, пищевых продуктов, медицинского оборудования, которые необходимы для таких пациентов [3]. На сегодняшний день, по данным Европейской организации EURORDIS (международная организация, которая занимается проблемами редких болезней), насчитывается более 7 000 «сиротских» болезней. В 65% случаев они имеют инвалидизирующее течение, в 50% — неблагоприятный прогноз для жизни, в 35% случаев становятся причиной смерти в течение первого года жизни, в 30% — в возрасте до 5 лет [3].

В 80% случаев орфанные болезни имеют генетическую природу. В остальных случаях причина редких заболеваний — это дегенеративные или пролиферативные изменения, следствия инфекций, аллергических реакций или воздействий вредных факторов окружающей среды.

Диагностика орфанных заболеваний зачастую сложна из-за нетипичной клинической картины и недостаточной осведомленности врачей об этих заболеваниях. А диагностика редких заболеваний в периоде новорожденности особенно сложна ввиду коротких сроков наблюдения за пациентом, полиморфизма клинических проявлений за счет сочетанной патологии и сложностей специфической лабораторной диагностики.

Представляем семейный случай орфанного заболевания — тирозинемии 1-го типа у новорожденных сиссов.

Наследственная тирозинемия 1-го типа (НТ1) относится к редким генетическим заболеваниям. Частота НТ1 в различных популяциях составляет 1:100 000–120 000 новорожденных [6]. Но есть регионы с высокой распространенностью этой патологии: так в северо-восточной части

провинции Квебек распространенность тирозинемии составляет 1:1846 живых новорожденных [7].

НТ1 представляет собой нарушение обмена заменимой аминокислоты тирозина, предшественницей которой является незаменимая аминокислота фенилаланин. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и обусловлено мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы).

Фермент фумарилацетоацетазы осуществляет в норме конечный этап деградации тирозина на нетоксичные фумарат и ацетоацетат. В результате генетического дефекта распад тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути, с образованием высокотоксичных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, которые являются митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тяжелой коагулопатии; формированием ренальной тубулопатии, гипофосфатемического рахита, синдрома Фанкони; развитием гипертрофической кардиомиопатии. Органы-мишени при НТ1 — печень, почки, нервная система. Печень является наиболее страдающим органом.

Большинство (до 90%) пациентов без специфического лечения и трансплантации печени погибают в возрасте до 10 лет. Выживаемость зависит от сроков появления симптомов: при манифестации клиники в первые дни жизни ребенка, летальный исход происходит в первые 2 месяца жизни.

НТ1 имеет два клинических варианта течения: острая (НТ1А) и хроническая (НТ1Б). НТ1А характеризуется острым течением, ранним дебютом в возрасте от 2 до 5–7 мес., встречается в 3 раза чаще, чем НТ1Б с подострым или хроническим течением. Развернутая клиническая картина острой формы болезни характеризуется лихорадкой, рвотой, дегидратацией, диареей, динамической кишечной непроходимостью; развитием гепатита и цирроза печени с желтухой, гепатомегалией, спленомегалией, асцитом, безбелковыми отеками, кровотечениями. У части детей отмечается специфический «капустный» запах тела.

НТ1А часто остается нераспознанной или подтверждается после смерти ребенка. Причиной смерти при естественном течении НТ1А чаще всего является острая печеночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на ее фоне, диагноз затрудняется такими сопут-

ствующими состояниями, как внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит, сепсис [1, 4].

НТ1Б начинается позже, протекает с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой), реже с ведущим поражением почек по типу синдрома Фанкони; с тирозинемическими кризами с лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией, провоцирующимися белковой пищей.

Лабораторные данные отражают явления печеночной недостаточности: цитолиз, холестаза, гипопроteinемию, витамин К-зависимую коагулопатию — дефицит всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII). Коагулопатия при НТ1А протекает значительно тяжелее, чем при других болезнях печени. Лабораторные признаки синдрома Фанкони включают глюкозурию, генерализованную аминокацидурию, почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию.

Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости позволяет выявить диффузные изменения печени, признаки портальной гипертензии.

Диагноз подтверждается обнаружением высокого уровня сукцинилацетона в моче и плазме крови (является приоритетным патогномичным признаком в диагностике НТ1). Повышение уровня тирозина и его предшественника фенилаланина в сыворотке крови, определяемых методом тандемной масс-спектрометрии, при тирозинемии отмечается лишь у детей с нормальным трофологическим статусом. У истощенных детей с длительным анамнезом и клиникой белково-энергетической недостаточности тирозин и фенилаланин может быть в норме и даже ниже нормы [1]. Высокий уровень метионина приводит к появлению специфического «капустного» запаха от ребенка. Генетическое исследование является подтверждающим методом. Дополнительным подтверждающим методом является исследование активности фермента фумарилацетоацетатгидролазы в культуре фибробластов кожи.

При ведущем синдроме гепатита или гепатомегалии дифференциальный диагноз проводится с галактоземией, непереносимостью фруктозы, болезнью Нимана-Пика, болезнью Вильсона, неонатальным гемохроматозом, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, митохондриальной гепатопатией, врожденными нарушениями гликозилирования, дефицитом трансальдолазы, лекарственной интоксикацией, бактериальными инфекциями (сепсис, сальмонеллез, туберкулез), вирусными инфекциями (СМV, гепатит А, В, герпес) [4].

Специфическая терапия проводится препаратом нитизинон (nitisinone) (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогександион), торговое наименование «Орфадин®», Swedish Orphan Biovitrum (Швеция). Нитизинон блокирует 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназу и препятствует образованию конечных токсических метаболитов тирозина. Стандартная доза — 1 мг/кг/сут. Ответ на нитизинон, как правило, быстрый. Показатели коагулограммы улучшаются в течение первых 48 ч., сукцинилацетон в моче и крови исчезает через 24 ч., и все пациенты отвечают на лечение в течение недели [6]. Кроме того, назначается лечебная диета. Зарегистрированы специализированные продукты на основе аминокислот с исключением тирозина и его предшественника фенилаланина: «ХРНЕН TYR Тирозидон» и «TYR Анамикс Инфант». Необходимо пожизненное применение низкобелковой диеты.

Скрининг новорожденных в семьях, где есть случаи тирозинемии, проводится с помощью сукцинилацетона, как наиболее чувствительного и специфичного маркера [6].

Дети с острой формой тирозинемии до установления истинного диагноза обычно попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение с диагнозом сепсиса или острого гепатита, в хирургическое отделение или реанимацию в связи с желудочным кровотечением или внутричерепным кровоизлиянием. При раннем дебюте заболевания болезнь прогрессирует внутриутробно из-за высокой концентрации тирозина в крови матери, и ребенок уже в периоде новорожденности может иметь сформировавшийся цирроз печени. Как правило, такие дети погибают в первые месяцы жизни.

Представляем собственный случай наблюдения двух детей из одной семьи с острой формой тирозинемии 1-го типа.

Девочка 12.12.2008 г.р. родилась от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Мать в течение 6 лет лечилась по поводу бесплодия. Роды — в срок 39–40 нед., масса тела при рождении — 3250 г, рост — 52 см, оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов. На 5-е сутки жизни ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных с явлениями желтухи и билирубиновой интоксикации. При осмотре ребенка отмечались интенсивная желтуха, расширение подкожной венозной сети на животе, гепатомегалия, выраженное вздутие живота.

Лабораторные данные при поступлении: общий анализ крови от 17.12.2008 г.: гемоглобин — 199 г/л, эритроциты — $5,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $8,0 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 1%, палочкоядерные — 8%, сегментоядерные — 54%, лимфоциты — 27%, моноциты — 10%, тромбоциты — 220×10^9 /л, СОЭ — 4 мм/час. Билирубин общий — 447 мкмоль/л, прямой — 78 мкмоль/л, АЛaT — 1,9 ммоль/л. Общий анализ мочи: уд. вес — 1005, белок — 0,013 г/л, эритроциты — 3–4 в п.з., лейкоциты — 0–1 в п.з.

В течение последующих 2 дней в состоянии ребенка отмечалась отрицательная динамика: нарастали симптомы интоксикации, появились срыгивания и рвота, кровотечения из мест инъекций, лихорадка. Ведущим синдромом в клинике были явления динамической кишечной непроходимости: упорная обильная рвота, вздутие живота, обезвоживание. Ребенок не удерживал даже малый объем пищи: после кормления отмечалась рвота, объем рвотных масс превышал объем съеденной накануне пищи, в рвотных массах наблюдалась примесь желчи. Лабораторные данные в динамике: сохранялась гипербилирубинемия (общий билирубин — 440–428 мкмоль/л; прямой — 104–136 мкмоль/л), цитолиз (АЛaT — 1,76–1,5 ммоль/л), гипокоагуляция (ПТИ — 38–46%), гипопроteinемия (общий белок — 42–28 г/л). Ребенок и мать были обследованы на маркеры вирусных гепатитов и TORCH-инфекций — результаты отрицательны. Данные ультразвуковой диагностики органов брюшной полости: гепатомегалия, расширение воротной вены — до 5,5 мм (N — 3–4 мм), выраженные нарушения эвакуаторной функции желудка.

На рентгенограмме верхних отделов желудочно-кишечного тракта через 2 и 4 ч. после дачи молочно-бариевой взвеси определялись 2 уровня жидкости: в просвете желудка и 12-перстной кишки. Контраст частично в кишечник поступал. Заключение рентгенолога: частичная высокая кишечная непроходимость (рис. 1).

Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, сохранялась упорная рвота, появился асцит, явления полиорганной недостаточности. Учитывая клинику частичной высокой кишечной непроходимости, принято решение о проведении диагностической лапаротомии. 29.12.2008 г. при ревизии брюшной полости получено до 300 мл серозной жидкости. Желудок и кишечник не изменены. Печень серо-зеленого цвета, плотная. Селезенка увеличена.

Заключение: врожденный цирроз печени. Взят биоптат на гистологическое исследование.

Несмотря на проводимую патогенетическую и симптоматическую терапию на 19-й день жизни при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности ребенок умер. Патологоанатомический диагноз: цирроз печени, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, асцит. Морфологические исследования выявили гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов, лимфоцитарную и лейкоцитарную инфильтрацию перипортальных трактов, а также цирротическую трансформацию ткани печени с развитием соединительной ткани и формированием ложных долек (рис. 2, 3а).

Гигантоклеточный гепатит может быть и вирусной, и бактериальной, и метаболической природы. Реакция печени новорожденного на различные воздействия универсальна. Одним из компонентов всегда является пролиферация гигантских клеток, отражающая повышенную способность печени к регенерации [5].

В качестве этиологических факторов заболевания рассматривались инфекционные, метаболические причины,

порок развития внутрипеченочных желчных ходов. Короткий срок жизни ребенка, ограниченные диагностические возможности не позволили установить этиологию внутриутробного гепатита, приведшего к развитию цирроза.

Через 2 года в семье пациентки родился здоровый ребенок, которому в настоящее время 3 года.

Еще через 3 года 09.04.2014 г. от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 20 нед., на сроке беременности 38 нед., в семье родилась девочка с массой 3350 г, ростом 51 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

17.04.2014 г. на 8-е сутки жизни ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных с явлениями желтухи. Через сутки ребенок переведен в ОРИТ новорожденных из-за ухудшения состояния с развитием интоксикации, выраженного метеоризма, рвоты, асцита, сохраняющейся гипербилирубинемии.

Лабораторные данные при поступлении: общий анализ крови от 17.04.2014 г.: гемоглобин – 161 г/л, эритроциты – $4,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $10,9 \times 10^9/л$, эозинофилы – 0%, палочкоядерные – 20%, с – 37%, лимфоциты – 35%, моноциты – 8%, тромбоциты – $240 \times 10^9/л$, СОЭ – 4 мм/час.



Рис. 1. Через 4 часа после сдачи молочно-бариевой взвеси определяется частичная задержка контраста в значительно эктазированной желудке и 12-перстной кишке

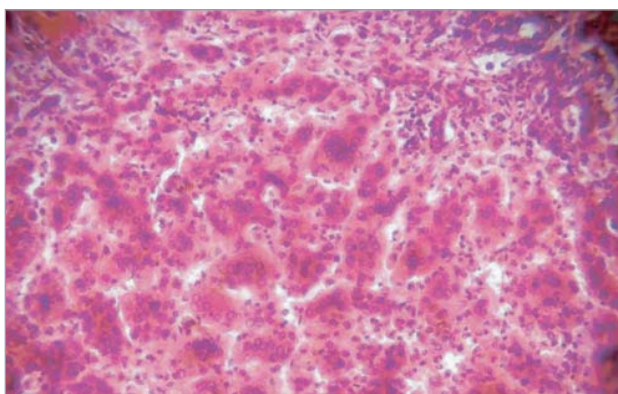


Рис. 2. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. Лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация перипортальных трактов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

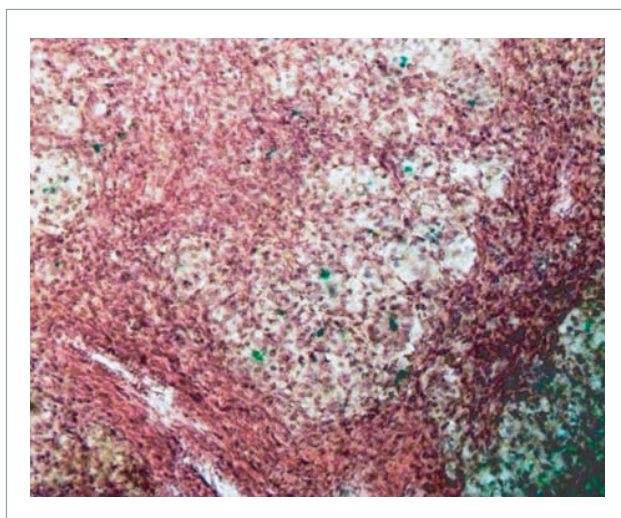


Рис. 3а. Цирротическая трансформация ткани печени с развитием соединительной ткани и формированием ложных долек. Окраска по Ван-Гизону. $\times 40$

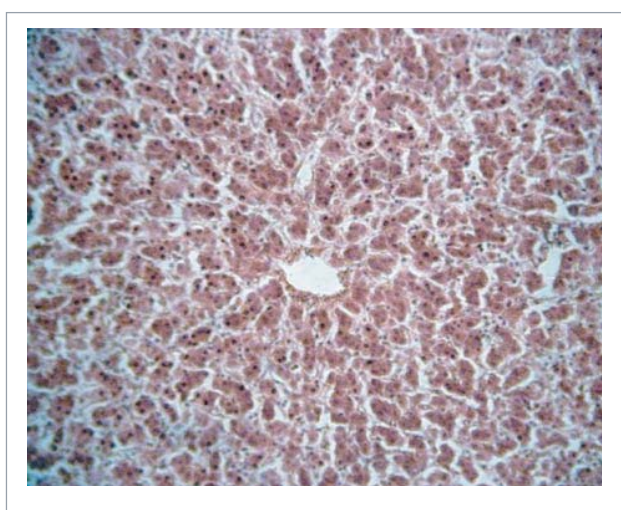


Рис. 3б. Для сравнения: нормальная морфология печени. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

Общий анализ мочи от 17.04.2014 г.: уд. вес — 1015, реакция кислая, белок — 0,256 г/л, эритроциты — 6–8 в п/з., лейкоциты — 1–2 в п/з.

Биохимический анализ крови от 17.04.2014 г.: билирубин — 339 мкмоль/л, прямой — 74 мкмоль/л, тимоловая проба — 1,43 ед., АЛат — 3,79 ммоль/л, общий белок — 55 г/л, креатинин — 98 мкмоль/л, мочевина — 2,5 ммоль/л, глюкоза — 2,0 ммоль/л.

Коагулограмма от 18.04.2014 г. — сгусток не образовывался. Коагулограмма от 21.04.2014 г.: ПТИ — 47%, АЧТВ — 43 с, фибриноген — 1,5 г/л, РМФК — отр. УЗД органов брюшной полости: гепатомегалия, асцит.

Ребенок и мать были обследованы на маркеры вирусных гепатитов В, С и TORCH-инфекций — результаты отрицательны.

Учитывая данные клиники и результатов лабораторных исследований ребенка, которые были идентичны данным первого ребенка в семье, умершего в 2008 г. от декомпенсированного цирроза печени, стало очевидно, что патология печени у пациентки носит не инфекционный, а генетически обусловленный наследственный характер. Дифференциальный диагноз проводился между метаболическими заболеваниями — галактоземией и тирозинемией. Течение болезни склонило мнения в пользу тирозинемии: при попытке кормить ребенка смесью «Альфа-ре», которая представляет собой гидролизат белка и не содержит лактозы, у ребенка значительно ухудшилось состояние: многократная обильная рвота, жидкий стул, выраженный метеоризм, специфический неприятный запах от тела ребенка. При попытке же перевести ребенка на парентеральное питание раствором глюкозы в течение 2 дней с полной отменой белковой пищи отмечалась быстрая положительная динамика состояния с регрессом всех патологических симптомов, возникших на фоне питания аминокислотными смесями. Это свидетельствовало о том, что у ребенка нарушен обмен аминокислот.

Был выставлен клинический диагноз: наследственное нарушение обмена аминокислот — тирозинемия 1-го типа. Исследование мочи ребенка в лаборатории Харьковского специализированного медико-генетического центра выявило повышенный уровень сукцинилацетона (маркер тирозинемии 1-го типа) и метаболиты тирозина — 4-гидроксифенилпируват — 3256,35 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ KREA (при норме — 0–28,57 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) и гидроксифенил-лактат — 23208,8 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ KREA (при норме — 0–167,01 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$). Таким образом, диагноз тирозинемии 1-го типа был подтвержден лабораторно.

Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Наростал асцит, явления полиорганной недостаточности, в лабораторных данных сохранялись анемия (гемоглобин — 85 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ /л), цитоллиз (АЛат — 1,5 ммоль/л) и гипокоагуляция (ПТИ — 28%). 08.05.2014 г. на 29-й день жизни у ребенка развились массивные кровоизлияния в мягкие ткани, плевральную полость, кровотечения из мест инъекций, что на фоне нарастающих гемодинамических нарушений привело к смерти ребенка. Патологоанатомическое заключение: врожденный гепатит с формированием цирроза печени. Гистологически — гигантоклеточная трансформация гепатоцитов с образованием многоядерных клеток — симпластов, фиброз, лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация перипортальных трактов.

Представленные клинические случаи продемонстрировали редкую наследственную патологию аминокислотного обмена — тирозинемии 1-го типа у двух новорожденных детей-сиссов, которая проявлялась гигантоклеточным гепатитом с формированием цирроза печени уже в периоде новорожденности.

Терапия орфанных заболеваний препаратами, разработанными специально для конкретных метаболических состояний, требует больших финансовых затрат, поэтому, как правило, финансируется государством.

Верховная Рада Украины приняла закон от 15.04.2014 г. №1213-VII (будет введен в действие с 01.01.2015 г.) «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфаних) захворювань».

Законом установлено, что орфанным считается заболевание, которое угрожает жизни человека, либо хронически прогрессирует, приводит к укорочению продолжительности жизни человека или его инвалидности, и распространенность которого среди населения не чаще, чем 1:2000 [2]. Согласно закону, будет утвержден перечень орфанных заболеваний, создан реестр больных, установлен порядок оказания медицинской помощи пациентам.

В соответствии с законом, граждане, страдающие орфанными заболеваниями, должны обеспечиваться необходимыми лекарственными средствами и соответствующими пищевыми продуктами для специального диетического питания.

Внедрение в жизнь этого закона позволит улучшить диагностику, обеспечить лечение и профилактику орфанных заболеваний в Украине.

ЛИТЕРАТУРА

- Полякова С.И. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам / С.И. Полякова // Практика педиатра. — 2014. — Февраль. — С. 4–16.
- Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфаних) захворювань: Закон України від 15.04.2014 р. № 1213-VII / Верховна Рада України [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.rada.gov.ua/news/Novyny/Povidomlennya/91598.html>. — Назва з екрана.
- Проблеми орфаних хвороб / І.Д. Шкробанець, І.В. Ластівка, М.І. Поліщук, Ю.Д. Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2013. — Т. III, № 2 (8). — С. 19–24.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с наследственной тирозинемией 1 типа [Электронный ресурс] / Союз педиатров России. — Режим доступа : http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_tiro.pdf. — Название с экрана.
- Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 864 с.
- Corinne de Laet Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1 [Electronic resource] / Corinne de Laet, Carlo Dionisi-Vici, James V Leonard [et al.] // Orphanet Journal of Rare. — Access mode : <http://www.ajrd.com/content/8/1/8>. — Title from screen.
- De Braekeleer M. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay — Lac-St-Jean / M. De Braekeleer, J. Larochelle // Am. J. Hum. Genet. — 1990. — Aug., Vol. 47 (2). — P. 302–307.

Орфанні хвороби : сімейний випадок тирозинемії 1-го типу

Л.М. Боярська¹, Г.М. Дмитрякова¹, І.Г. Денисенко²

¹Запорозький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²КУ «Міська дитяча багатопрофільна лікарня № 5», м. Запоріжжя, Україна

Резюме. Наведено визначення орфанних (рідких) хвороб. Надано інформацію про патогенез, клініку, діагностику й лікування тирозинемії 1-го типу, яка являє собою порушення обміну амінокислоти тирозину. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип спадкування і обумовлено мутаціями в гені ферменту фумарилцетоацетида. В результаті генетичного дефекту тирозин розпадається альтернативним патологічним шляхом з утворенням високотоксичних сукцинілацетону, малеїлацетоацетату, фумарилцетоацетату, які є мітохондріальними токсинами. Накопичення цих токсинів призводить до прогресуючого захворювання печінки з розвитком печінкової недостатності, цирозу, важкої коагулопатії. Специфічна терапія проводиться препаратом «Нітізінон». Наведено два клінічні випадки цирозу печінки в новонароджених (сібсів) із тирозинемією 1-го типу.

Ключові слова: орфанні хвороби, тирозинемія, сукцинілацетон, цироз печінки, нітізінон.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):77–81;doi10.15574/PP.2014.60.77

Orphan diseases: a family case of tyrosinaemia type 1

L.N. Boyarskaya¹, G.N. Dmytryakova¹, I.G. Denisenko²

¹Запорозький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²КУ «Міська дитяча багатопрофільна лікарня № 5», м. Запоріжжя, Україна

Summary. The article provides a definition of orphan (rare) diseases. Information is given about pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of tyrosinaemia type 1, which is a violation of the amino acid tyrosine metabolism. The disease has an autosomal recessive type of inheritance and is caused by mutations in the enzyme fumarylacetoacetase gene. As a result of a genetic defect decomposition of tyrosine is carried out by pathological alternative way forming high level of succinylacetone, maleylacetoacetate, fumarylacetoacetate which are mitochondrial toxins. The accumulation of these toxins leads to progressive liver disease with the development of liver failure, cirrhosis, and severe coagulopathy. Specific drug therapy is conducted by nitisinone. We have presented a description of two clinical cases of cirrhosis in newborns (sibs) with tyrosinaemia type 1.

Key words: orphan diseases, tyrosinaemia, succinylacetone, cirrhosis, nitisinone.

Сведения об авторах:

Боярская Людмила Николаевна — к.мед.н., проф., зав. каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 28; тел.: +38 (061) 224-93-75.

Дмитрякова Галина Николаевна — ассистент каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 28; тел.: +38 (061) 224-93-75; e-mail: gala55@ukr.net.

Денисенко Ирина Георгиевна — зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КУ «Городская детская многопрофильная больница № 5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28а. тел.: +38 (061) 224-93-81.

Статья поступила в редакцию 29.11.2014 г.

НОВОСТИ

«Солнечный» витамин предотвращает рака кишечника

Рак толстого кишечника входит в первую пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей. Высока и смертность при этом заболевании, поскольку оно часто обнаруживается на поздних стадиях.

Вместе с тем риск развития этого рака можно значительно снизить с помощью нормализации уровня витамина D в организме — от этого будет немалая польза и сердцу.

Связь дефицита витамина D с риском развития опухолей толстого кишечника обнаружили американские ученые из Института рака Дана—Фарбер (Dana—Farber Cancer Institute).

Авторы исследования изучали истории болезни 218 больных с установленным диагнозом «рак толстой кишки» и медицинские данные 624 участников исследования, которые онкологическими заболеваниями не страдали.

Всем больным раком диагноз был поставлен после 2000 года.

Уникальностью этой научной работы является то, что в распоряжении ученых была информация об уровне витамина D в крови испытуемых, страдавших раком кишечника, еще в 90-е годы XX века, то есть задолго до развития у них болезни.

Исследователи обнаружили, что риск развития рака толстой кишки обратно коррелировал с уровнем витамина — чем выше была его концентрация в крови испытуемых, тем меньше была опасность развития у них этой опухоли.

Авторы исследования полагают, что в этом случае витамин D стимулировал иммунную систему — ее компоненты фагоциты начинали более эффективно уничтожать подвергшиеся озлокачествлению клетки организма, включая и раковые клетки кишечника.

Источник: <http://med-expert.com.ua>

Материалы научно-практической конференции с международным участием

«НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЕ», ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Б.Я. РЕЗНИКА

10–11 апреля 2014 г.
г. Одесса

УДК 612-056.22:616-053.5

В.К. Козакевич, О.Б. Козакевич

Інформативні критерії оцінки стану здоров'я дітей та підлітків

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):82–85

Мета — удосконалити методи оцінки стану здоров'я дітей шкільного віку на основі кількісного визначення рівня соматичного здоров'я; виявити фактори ризику щодо його порушень.

Пацієнти та методи. Проведено комплексне вивчення стану здоров'я 530 дітей віком 12–14 років, яке полягало у визначенні захворюваності, показників фізичного розвитку, фізичних можливостей організму, стану вегетативного гомеостазу, а також у кількісному визначенні рівня соматичного здоров'я. Основними джерелами інформації про стан здоров'я дітей були: первинна документація загальноосвітніх закладів; результати поглиблених медичних оглядів та соціологічного анкетування. Використано методи спірометрії, динамометрії, визначено показник фізичної працездатності та рівень максимального споживання кисню за допомогою велоергометрії. Рівень соматичного здоров'я визначено за методикою кількісної експрес-оцінки (Г.Л. Апанасенко) з виділенням п'яти рівнів соматичного здоров'я (низького, нижчого за середній, середнього, вищого за середній та високого). Оцінку функціонального стану вегетативного гомеостазу дітей проведено з урахуванням вихідного вегетативного тону і вегетативної реактивності.

Результати. Одержано алгоритм для визначення стану здоров'я (імовірності віднесення даної дитини до кожної з трьох груп захворюваності), який дає змогу виявити зміни в стані здоров'я на донозологічному рівні. Його використання дає точний збіг прогнозованої групи здоров'я дитини з реальною у 75% випадків, а 6% із числа інших випадків свідчить про зниження компенсаторно-резервних можливостей організму та ризик розвитку захворювань у майбутньому.

Висновки. Таким чином, використаний підхід до оцінки стану здоров'я підлітків за компенсаторно-резервними можливостями організму з урахуванням розвитку дитини та впливу соціально-економічних факторів дає змогу виявити зміни стану здоров'я ще на рівні функціональних відхилень і своєчасно вжити профілактичні заходи.

Ключові слова: діти шкільного віку, рівень соматичного здоров'я, вегетативний тонус, біологічна зрілість.

Вступ

Особливості сучасних умов життя, перевага шкідливих звичок над здоровим способом життя, зростання обсягів інформації, стрімкий розвиток технічного прогресу, недостатня кількість рухової активності, екологічні та соціальні проблеми — все це негативно впливає на стан здоров'я дітей України. Стійка тенденція погіршення стану здоров'я дітей шкільного віку — найактуальніша проблема сьогодення [3, 5–7].

Майже 80% дітей шкільного віку мають відхилення у стані здоров'я, а це вказує на стрімкий розвиток патологій різної нозології в дітей. У ряді досліджень зазначено негативні тенденції в стані здоров'я школярів [8, 11, 12]. У зв'язку з погіршенням демографічних показників, підвищенням захворюваності, інвалідності, нестабільністю соціально-економічної сфери та зниженням рівня життя населення проблема збереження здоров'я дітей є однією з найбільш актуальних для України. Для її вирішення необхідно мати інформативні критерії оцінки стану здоров'я дітей, методи його комплексної оцінки та виявлення факторів ризику щодо порушень стану здоров'я [4]. Перехід від стану здоров'я до стану хвороби, як правило, пов'язаний зі зниженням адаптаційних можливостей організму і проходить через ряд донозологічних станів [2, 9, 10]. У зв'язку з цим проблема ранньої діагностики, виявлення і корекції донозологічних станів є ефективним засобом профілактики захворювань і зміцнення здоров'я дітей.

Мета роботи — удосконалити методи оцінки стану здоров'я дітей шкільного віку на основі кількісного визначення рівня соматичного здоров'я (РСЗ); виявити фактори ризику його порушень.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне вивчення стану здоров'я 530 дітей віком 12–14 років, яке полягало у визначенні захворюваності, показників фізичного розвитку, фізичних можливостей організму, стану вегетативного гомеостазу, а також у кількісному визначенні РСЗ. Основними джерелами інформації про стан здоров'я дітей були: первинна документація загальноосвітніх закладів; результати поглиблених медичних оглядів та соціологічного анкетування. За ними в різних групах дітей обчислено захворюваність із вперше встановленим діагнозом (ЗВВД), поширеність захворювань (ПЗ), патологічну ураженість (ПУ).

Використано методи спірометрії, динамометрії, визначено показник фізичної працездатності (PWC₁₇₀) та рівень максимального споживання кисню (МСК) за допомогою велоергометрії. Рівень соматичного здоров'я визначено за методикою кількісної експрес-оцінки (Г.Л. Апанасенко) з виділенням п'яти рівнів соматичного здоров'я (низького, нижчого за середній, середнього, вищого за середній та високого) [1]. Оцінка функціонального стану вегетативного гомеостазу дітей проведена

з урахуванням вихідного вегетативного тону (ВВТ) і вегетативної реактивності (ВР).

Отримані результати оброблено методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень, помилок середніх значень відповідних показників у групах обстежених осіб. Вірогідність відмінностей середніх групових визначено за допомогою параметричного t-критерію надійності Стьюдента. Для оцінки взаємозв'язків між показниками застосовано множинний кореляційний аналіз і факторний аналіз. Обчислення проведено на персональному комп'ютері IBM PC Pentium із використанням програми Statistica for Window.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті загальноклінічного обстеження встановлено наявність хронічних захворювань у 45% дітей. Частота захворювань за системами мала такий характер: із боку хвороб органів дихання — 48,8%, хвороб нервової системи — 41,5%, хвороб кістково-м'язової системи — 16,9%, хвороб органів травлення — 16,6%, хвороб ендокринної системи, розладів травлення та порушень обміну речовин — 8,9%, хвороб сечостатевої системи — 5,6%, хвороб системи кровообігу — 5,2%. За методикою кількісної експрес-оцінки РСЗ, розробленою Г.Л. Апанасенком (1998), встановлено, що високий РСЗ мали лише 4,6% дітей, вищий за середній — 6,6%; середній — 27,2%, а нижчий за середній РСЗ — понад 60% підлітків.

Вивчення соматичного здоров'я у віковому аспекті показало, що в популяції обстежених дітей відмічалися вікові періоди його помітного погіршення. У дівчаток цей період припадав на 12 років, коли РСЗ у них був значно нижчим, ніж у групі хлопчиків того самого віку ($3,1 \pm 0,5$ балу і $5,3 \pm 0,6$ балу відповідно, $p < 0,01$), що можна пояснити більш раннім початком пубертату та фізіологічною перебудовою організму. Суттєве погіршення стану соматичного здоров'я хлопчиків відмічалось в 13 років, що корелювало зі змінами у фізичному розвитку. Чим більшою була маса тіла, тим нижчим був РСЗ ($r = -0,31$, $p < 0,001$). Функціонально-резервні можливості організму також залежали від стану енергозабезпечувальних систем. При підвищенні РСЗ характерним було вірогідне збільшення $PWC_{170}/кг$ та рівня МСК/кг. Це підтверджувалося проведеним кореляційним аналізом, який установив тісні зв'язки між РСЗ і $PWC_{170}/кг$ ($r = 0,73$, $p < 0,001$), РСЗ і МСК ($r = 0,65$, $p < 0,001$).

Вивчення стану вегетативного гомеостазу в дітей із різним РСЗ дало змогу виявити ряд закономірностей. Тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС) переважав у дітей з низьким РСЗ, на що вказало вірогідне зменшення варіаційного розмаху (Δx) та моди (Mo) і збільшення амплітуди моди (AMo) порівняно з дітьми із високим і середнім РСЗ. Вірогідне збільшення інтегрального індексу напруження (ІН), індексу вегетативної рівноваги (ІВР) у цієї категорії підлітків характеризували напруження центрального контуру регуляції. Цей стан можна охарактеризувати, як стан незадовільної адаптації зі зменшенням рівня функціонування біосистеми, із розладом окремих її елементів і розвитком втомлюваності. Виявлено, що в міру зростання РСЗ підсилювалися вагусні впливи на серцевий ритм та імовірно змінювалися енергетика міокарда, про що свідчило вірогідне зниження AMo , ІВР та збільшення Mo і Δx . Крім того, менш напруженими ставали компенсаторні механізми (вірогідне зниження ІН). Таким чином, в умовах спокою нормотонічний та помірно ваготонічний типи ВНС свідчили про оптимальний стан центральних та автономних

механізмів регуляції. Оцінка вегетативної реактивності дала змогу охарактеризувати спрямованість і ступінь змін функціонування ВНС і виявити особливості адаптаційних реакцій обстежених школярів. Установлено, що тільки п'ята частина (20,2%) дітей мали збалансований рівень регуляторних систем організму, а третя частина (32,6%) знаходилася в стані незадовільної адаптації, у решті (47,2%) дітей спостерігалися напруження і перенапруження регуляторних систем організму.

Вивчення соціально-економічних факторів і умов життя підлітків виявило численні кореляційні зв'язки між цими показниками, що привело до включення обмеженої їх кількості в багатофакторну модель впливу їх на РСЗ. Так, при побудованні лінійної регресії залежним членом був РСЗ, а як незалежні члени використовувалися найбільш впливові фактори. На РСЗ позитивно впливали рівень матеріальних статків ($\beta_{st} = +0,251$), рівень освіти матері ($\beta_{st} = +0,295$), збалансованість харчування ($\beta_{st} = +0,204$), час перебування на свіжому повітрі ($\beta_{st} = +0,106$), а негативно — шкідливі звички в батьків ($\beta_{st} = -0,167$). Проведене дослідження встановило вірогідні відмінності між показниками захворюваності в дітей з різним РСЗ. Установлена кореляція між РСЗ і показником ПЗ ($r = -0,53$, $p < 0,001$) підтвердила зворотний зв'язок між ними.

Проведено апроксимацію залежностей показників захворюваності (ЗВВД) від РСЗ. Для всієї обстеженої групи дітей отримано такі рівняння регресії:

$$ЗВВД \approx 1,448 - 0,321 * РСЗ (R = -0,39, P < 0,001);$$

$$ПУ \approx 1,448 - 0,304 * РСЗ (R = -0,41, P < 0,001);$$

$$ПЗ \approx 2,896 - 0,625 * РСЗ (R = -0,53, P < 0,001).$$

За рівняннями регресії розраховано «безпечний» рівень здоров'я, тобто рівень, вище за який прогнозовані ЗВВД, ПУ і ПЗ дорівнюють 0.

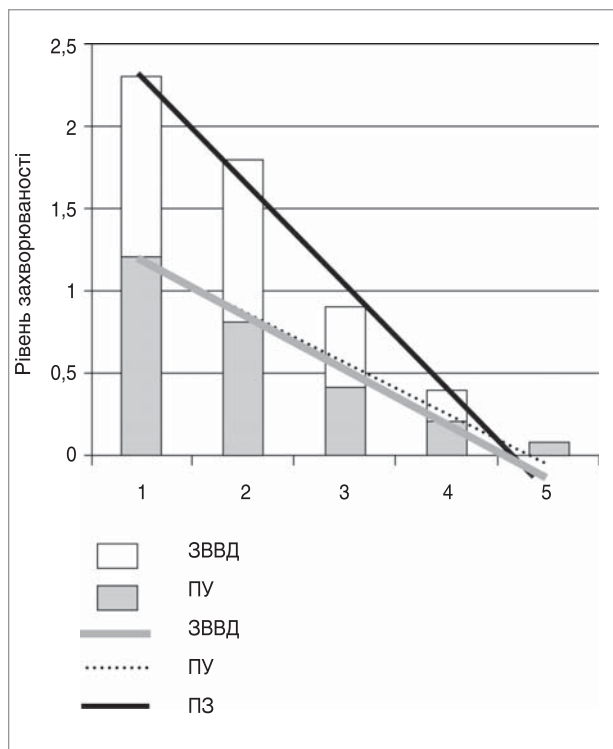


Рис. Залежність показників захворюваності від рівнів соматичного здоров'я дітей: стовпчиками позначено спостережені дані, лініями — регресійні залежності

Таблиця

Коефіцієнти класифікаційної функції

Показник		Коефіцієнти класифікаційної функції для груп захворюваності		
№	назва	1	2	3
0.	Константа (K_0)	-53,073	-40,527	-37,193
1.	PWC _{170/кг} (K_1)	2,713	2,509	2,471
2.	Рівень здоров'я (K_2)	4,207	2,040	1,936
3.	Біологічна зрілість (K_3)	6,407	5,557	5,749
4.	Гармонійність розвитку (K_4)	3,295	2,354	2,324
5.	BVT (K_5)	7,509	7,178	6,614
6.	Матеріальна забезпеченість (K_6)	6,554	5,844	5,942
7.	Гігієнічні умови (K_7)	-1,055	-0,615	-1,338
8.	Освіта матері (K_8)	3,385	2,864	3,253
9.	Раціональність харчування (K_9)	-4,123	-3,344	-6,530
10.	Час перебування на повітрі (K_{10})	3,256	3,213	2,813

Важливо те, що «безпечні» рівні для всіх трьох показників виявилися дуже близькими, що свідчило про однотипний вплив стану фізичного здоров'я дітей на різні регуляторні системи організму. Графіки залежностей спостереженої та розрахованої захворюваності від РСЗ мали однаковий характер і продемонстрували рівномірне зниження середньої захворюваності зі збільшенням РСЗ до досягнення «безпечного» рівня, розташованого між 4 і 5-м рівнями РСЗ (енергопотенціал – 13 балів) за шкалою експрес-оцінки, що дало змогу своєчасно виявити ризик розвитку гострих і хронічних захворювань (рис.).

Нами запропоновано алгоритм оцінки стану здоров'я дітей пубертатного періоду за компенсаторно-резервними можливостями організму з урахуванням соціально-економічних факторів. Цільовою функцією обрано кількість випадків захворювань дитини за рік, включно раніше зареєстровані захворювання. Сформовані групи захворюваності включали відповідно дітей без захворювань (група 1), дітей із низьким рівнем захворюваності (кількість випадків захворювань за останній рік дорівнювала 1–2, група 2), та дітей з високим рівнем захворюваності (кількість випадків захворювань за останній рік становила 3 і вище, група 3). Групи захворюваності обрано за допомогою кластерного аналізу.

В алгоритм включено значення (PWC_{170/кг}), виміряні в одиницях кгм/хв/кг, та ряд напівкількісних показників: РСЗ – за номером рівня (1–5), біологічна зрілість (0 – ретарданти, 1 – медіанти, 2 – акселерати), гармонійність розвитку (0 – дисгармонійний, 1 – гармонійний), вихідний вегетативний тонус (1 – ваготонічний, 2 – ейтонічний, 3 – симпатикотонічний, 4 – гіперсимпатикотонічний), рівень матеріальної забезпеченості (1 – незадовільний, 2 – задовільний, 3 – добрий), рівень гігієнічних умов (1 – незадовільний, 2 – задовільний, 3 – добрий), рівень освіти матері (1 – середня, 2 – середня спеціальна,

3 – вища освіта), раціональність харчування дитини (0 – нераціональне, 1 – раціональне), час перебування на повітрі (1 – до 30 хв. на добу, 2 – від 30 хв. до 3 год. на добу, 3 – понад 3 год. на добу). Отримані коефіцієнти класифікаційної функції наведено в таблиці.

Для визначення найбільш імовірної групи захворюваності проведено обчислення класифікаційної функції для кожної групи за формулою:

$$K\Phi_i = K_0 + \sum_{n=1}^{10} X_n \cdot K_n$$

де i – номер групи (відповідає колонці таблиці),
з якої вибираються коефіцієнти класифікаційної функції),
 K_0 – константа (із таблиці),
 n – номер показника в таблиці,
 X_n – значення показника, визначене за наведеною вище схемою,
 K_n – коефіцієнт для відповідного показника (із таблиці).

Одержаний нами алгоритм для визначення стану здоров'я (імовірності віднесення даної дитини до кожної з трьох груп захворюваності) дає змогу виявити зміни в стані здоров'я на донозологічному рівні. Його використання дає точний збіг прогнозованої групи здоров'я дитини з реальною у 75% випадків, а 6% із числа інших випадків свідчать про зниження компенсаторно-резервних можливостей організму та ризик розвитку захворювань у майбутньому.

Висновки

Таким чином, використаний підхід до оцінки стану здоров'я підлітків за компенсаторно-резервними можливостями організму з урахуванням розвитку дитини та впливу соціально-економічних факторів дає змогу виявити зміни стану здоров'я ще на рівні функціональних відхилень і своєчасно вжити профілактичні заходи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апанасенко Г.Л. Еволюція біоенергетики и здоровье человека / Г.Л. Апанасенко // Петрополис: сб. — 123 с.
2. Апанасенко Г.Л. Охрана здоровья здоровых: постановка проблемы в Украине и России / Г.Л. Апанасенко // Украинский мед. часопис. — 2009. — № 4 (72). — С. 122–124.
3. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю.Г. Антипкін // Мистецтво лікування. — 2005. — № 2. — С. 17–23.
4. Квашніна Л.В. Нові підходи до оцінки стану здоров'я і діагностики його порушень у дітей шкільного віку : автореф. дис. ... д.мед.н. / Л.В. Квашніна. — Київ, 2000. — 36 с.
5. Лук'янова О.М. Стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку та шляхи його корекції / О.М. Лук'янова, Л.В. Квашніна // Перинатологія та педіатрія. — 2004. — № 1. — С. 35.
6. Лясота Т.І. Функціональний стан дітей молодшого шкільного віку в процесі адаптації їх до школи / Т.І. Лясота // Молода спортивна наука України: зб. наук. праць з галузі фізичної культури і спорту. — Вип. 14: у 4 томах. — Львів, 2010. — Т.1. — С. 63–67.
7. Медведовська Н.В. Стан здоров'я підлітків та особливості їхнього способу життя / Н.В. Медведовська, С.Д. Пономаренко, Т.К. Кульчицька // Україна. Здоров'я нації. — 2007. — № 3–4. — С. 27–30.
8. Няньковський С.Л. Стан здоров'я школярів в Україні / С.Л. Няньковський, М.С. Яцула, М.І. Чикайло // Здоровье ребенка. — 2012. — № 5 (40). — С. 18–22.
9. Омельченко Т.Г. Оценка состояния здоровья с использованием донозологической диагностики детей младшего школьного возраста / Т.Г. Омельченко // Актуальные проблемы теории и методики

- физической культуры, спорта и туризма: матер. IV Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых. — Минск, 2011. — С. 244—246.
10. Омельченко Т.Г. Контроль за станом здоров'я школярів у процесі фізичного виховання — актуальна проблема сьогодення / Т.Г. Омельченко // Фізична культура і здоров'я людини: історія, сьогодення, майбутнє: матер. Міжнар. наук.-практ. конф. (до 100-річчя першого диплома вчителя фізичної культури). — Київ: Ун-т ім. Б. Грінченка, 2012. — С. 327—332.
 11. Тяжка О.В. Сучасні особливості стану здоров'я дітей молодшого і середнього віку м. Києва / О.В. Тяжка, Л.М. Козакова, О.А. Строй // Здоровье ребенка. — 2011. — № 4 (31). — С. 12—16.
 12. Яковлева Э.Б. Пубертатный период — современные взгляды на проблему / Э.Б. Яковлева, Н.Б. Касьянова, О.А. Чурилова // Украинский мед. альманах. — 2006. — Т. 9, № 6. — С. 163—164.
 13. BenShlomo Y. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives / Y. BenShlomo, D. Kuh // Int. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 31. — P. 285—293.
 14. Predictors of blood lead among three-year old Ukrainian children: a nested case control study / D. Hryhorchuk, L. Freedmann, E. Loukianova [et al.] // Submitted in 2005 to International Journal of Occupational and Environmental Health.

Информативные критерии оценки состояния здоровья детей и подростков

В.К. Козакевич, Е.Б. Козакевич

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Цель — усовершенствовать методы оценки состояния здоровья детей школьного возраста на основе количественного определения уровня соматического здоровья; выявить факторы риска его нарушений.

Пациенты и методы. Проведено комплексное изучение состояния здоровья 530 детей в возрасте 12–14 лет, которое заключалось в определении заболеваемости, показателей физического развития, физических возможностей организма, состояния вегетативного гомеостаза, а также в количественном определении уровня соматического здоровья. Основными источниками информации о состоянии здоровья детей были: первичная документация общеобразовательных заведений; результаты углубленных медицинских обзоров и социологического анкетирования. Использованы методы спирометрии, динамометрии, определен показатель физической работоспособности и уровень максимального потребления кислорода с помощью велоэргометрии. Уровень соматического здоровья определен по методике количественной экспресс-оценки (Г.Л. Апанасенко) с выделением пяти уровней соматического здоровья (низкого, ниже среднего, среднего, выше среднего и высокого). Оценка функционального состояния вегетативного гомеостаза детей проведена с учетом исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности.

Результаты. Получен алгоритм для определения состояния здоровья (вероятности отнесения данного ребенка к каждой из трех групп заболеваемости), который позволяет выявить изменения в состоянии здоровья на дозоологическом уровне. Его применение дает точное совпадение прогнозируемой группы здоровья ребенка с реальной в 75% случаев, а 6% из числа иных случаев свидетельствует о снижении компенсаторно-резервных возможностей организма и риске развития заболеваний в будущем.

Выводы. Таким образом, использованный подход к оценке состояния здоровья подростков по компенсаторно-резервным возможностям организма с учетом развития ребенка и влияния социально-экономических факторов позволяет выявить изменения состояния здоровья еще на уровне функциональных отклонений и своевременно принять профилактические меры.

Ключевые слова: дети, искусственное вскармливание, заменители грудного молока, адаптация.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):82–85

Informative criteria for assessing the health of children and adolescents

В.К. Kozakevych, Е.В. Kozakevych

HSEI «Ukrainian Medical Stomatological Academy» Poltava, Ukraine

Object — to improve the methods of evaluation of the health status of school-age children based on the quantitative determination of the level of physical health; identify risk factors of violations.

Patients and methods. A comprehensive study of the health status of 530 children in the age 12–14 years is conducted. The aim of the study was to determine the incidence of physical development, the physical features of the body, condition of vegetative homeostasis and also to quantify the level of physical health. The main sources of information about the health status of children were: primary documentation of educational institutions; the in-depth review of medical and sociological surveys. The methods of spirometry, dynamometry are used and indicators of physical performance and the level of maximum oxygen consumption were determined by the use of veloergometry. The level of physical health is determined by the method of quantitative rapid assessment (G.L. Apanasenko) with underlined five levels of physical health (low, below average, average, above average and high). Assessment of the functional state of vegetative homeostasis in children was carried out taking into account the initial vegetative tone and autonomic reactivity.

Results. The algorithm for determining the health status (the probability of attributing of the child to each of the three groups of disease), which allows detecting changes in health under donozological level is obtained. Its application gives an exact match of the predicted child group of health with a real in 75% of cases, and 6% of the number of other cases certifies about the decrease of compensatory and reserve abilities of the organism and the risk of further disease development.

Conclusions. Thus, the used method of assessment of the state of health of school-age children, according to the compensatory and reserve abilities of the organism, taking into account the child's development and the impact of socioeconomic factors allow reveals changes in health status even at the level of functional disorders and timely to use preventive measures.

Key words: children, artificial feeding, breast milk substitutes, adaptation.

Сведения об авторах:

Козакевич Вероника Клавдиевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии № 1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия»; ул. Шевченко, 36г, г. Полтава; тел. +38 (0532) 52-01-39; e-mail: vkozakevich_doktor@mail.ru.

Козакевич Елена Борисовна — аспирант каф. педиатрии № 1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия»; ул. Шевченко, 36; г. Полтава; тел. +38 (0532) 52-01-39; e-mail: kelena_doktor@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 28.04.2014 г.

Т.А. Начетова

Особенности оценки риска формирования вторичной аменореи у девочек-подростков с использованием морфогенетических показателей

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):86–89

Цель — оценить возможности использования дерматоглифических показателей для формирования группы риска развития вторичной аменореи.

Пациенты и методы. У 102 девочек в возрасте 13–17 лет с вторичной аменореей и у 50 их одногенок с регулярным менструальным циклом проанализированы дерматоглифические показатели по методике Сbmmins Н., Midlo Ch. Оценка прогностической значимости проведена в соответствии с системно-информационным анализом Вальда. Для прогностических таблиц отобраны только качественные дерматоглифические показатели с информативностью не ниже 0,3 (согласно информативной мере Кульбака), определение которых может быть проведено не только медицинским генетиком, но и педиатром, семейным врачом, детским гинекологом, эндокринологом. Для оценки прогноза выполнено последовательное сложение прогностических коэффициентов. Сумма баллов +6,5 и более свидетельствовала о высокой вероятности формирования вторичной аменореи, от +13,5 — об очень высокой вероятности заболевания, от -6,5 до -13,5 — о низкой вероятности, менее —13 баллов — об очень низкой вероятности развития данной патологии.

Результаты. Установлена высокая прогностическая значимость дерматоглифических показателей для различных клинических вариантов вторичной аменореи (вторичной аменореи с менархе; вторичной аменореи, наступающей после других нарушений менструального цикла; вторичной аменореи, развивающейся после регулярного менструального цикла).

Выводы. Предложенные прогностические таблицы позволяют с высоким уровнем достоверности сформировать группу риска возникновения вторичной аменореи в период пубертата для проведения лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению развития данного нарушения менструального цикла, что позволит повысить репродуктивный потенциал таких девочек.

Ключевые слова: вторичная аменорея, девочки-подростки, дерматоглифика.

Введение

Одной из наиболее важных задач современной медицины является разработка профилактических мероприятий по предупреждению развития заболеваний, в том числе репродуктивной системы [11]. Это обуславливает актуальность проблем, связанных с выделением групп риска формирования патологии. Известно, что нарушения менструальной функции, в том числе вторичная аменорея (ВА), начавшиеся в период пубертата, очень часто

сохраняются и ведут в дальнейшем, в фертильном возрасте, к развитию бесплодия и акушерской патологии [10]. Однако при разработке методик для формирования групп риска используются, как правило, данные о неблагоприятных средовых факторах [7]. Применение прогностических морфогенетических (дерматоглифических) показателей (ДП) может оказаться весьма перспективным для повышения точности индивидуальной оценки степени риска развития заболевания [4, 8].

Таблица 1

Критерии прогнозирования развития вторичной аменореи с менархе

Признак	Градации	ПК	Признак	Градации	ПК
<i>Левая рука</i>			<i>Правая рука</i>		
I палец, рисунок "C/У"	есть нет	+4,4 -1,2	Окончание главной ладонной линии А в поле 5` (участок ладони между полем 4 и четырехпальцевой бороздой)	есть нет	+6,2 -0,6
III палец, рисунок "Lu"	есть нет	+1,5 -2,9			
IV палец, рисунок "Lu"	есть нет	+0,6 -2,1			
V палец, рисунок "W"	есть нет	+5,2 -0,1	Окончание главной ладонной линии В в поле 5`` (участок между четырехпальцевой бороздой и складкой под мизинцем)	есть нет	+4,3 -0,9
Окончание главной ладонной линии А в поле 2 (небольшое поле между тенаром и гипотенаром)	есть нет	+2,9 -1,4	Гипотенар, рисунок "Au/As"	есть нет	+3,3 -0,9
IV межпальцевая подушечка, рисунок "ID"	есть нет	+10 -0,8	III межпальцевая подушечка, рисунок "L"	есть нет	+6,2 -1,4

Таблица 2

Критерии прогнозирования развития вторичной аменореи после других нарушений менструального цикла

Признак	Градации	ПК	Признак	Градации	ПК
<i>Левая рука</i>			<i>Правая рука</i>		
II палец, рисунок "Lu"	есть нет	+5,0 -1,2	Окончание главной ладонной линии D в поле 7 (участок между мизинцем и безымянным пальцем)	есть нет	+6,3 -0,6
III межпальцевая подушечка, рисунок "O"	есть нет	+2 -2,1	III межпальцевая подушечка, рисунок "O"	есть нет	+2,2 -1,3
			IV межпальцевая подушечка, рисунок "I"	есть нет	+5,0 -1,9

Таблица 3

Критерии прогнозирования развития вторичной аменореи после регулярного менструального цикла

Признак	Градация	ПК	Признак	Градация	ПК
<i>Левая рука</i>			<i>Правая рука</i>		
Гипотенар, рисунок "Au/As"	есть нет	+3,4 -2,0	1 палец "С/У"	есть нет	+4,2 -0,9
Окончание главной ладонной линии А в поле 4 (средняя часть ульнарного края ладони)	есть нет	+2,9 -1,2	Окончание главной ладонной линии А в поле 5* (участок ладони между полем 4 и четырехпальцевой бороздой)	есть нет	+7,3 -0,9
IV межпальцевая подушечка, отсутствие рисунка "0"	есть нет	+2,9 -4,4	Окончание главной ладонной линии В в поле 5* (участок между четырехпальцевой бороздой и складкой под мизинцем)	есть нет	+4,3 -0,7

Цель работы — оценить возможности использования ДП для формирования группы риска развития ВА.






Материалы и методы исследования

У 102 девочек в возрасте 13–17 лет с ВА и у 50 их одногруппок с регулярным менструальным циклом (МЦ) проанализированы ДП по методике Cbmmms H., Midlo Ch. [13].

Пациентки с ВА распределены на 3 группы: группа ВА I (n=32, менструации не чаще чем 1 раз в 6 месяцев), группа ВА II (n=48, возникновению ВА предшествовали различные нарушения МЦ), группа ВА III (n=22, до появления ВА МЦ был регулярным).

Оценка прогностической значимости проведена в соответствии с системно-информационным анализом Вальда [3]. Для прогностических таблиц отобраны только качественные ДП с информативностью не ниже 0,3 (согласно информативной мере Кульбака), определение которых может быть проведено не только медицинским генетиком, но и педиатром, семейным врачом, детским гинекологом, эндокринологом. Это связано с тем, что в последнее время указанные специалисты играют все большую роль в работе с контингентом групп риска возникновения данной патологии [15].

Для оценки прогноза выполнено последовательное сложение прогностических коэффициентов (ПК). Сумма

Сложный узор (C/U)	Завиток (W)			Ульнарная петля (Lu), правая рука
	с круговым центром	с S-центом	Со спиральным центром	
				

Рисунки на межпальцевых подушечках



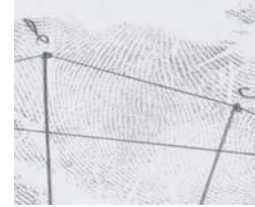

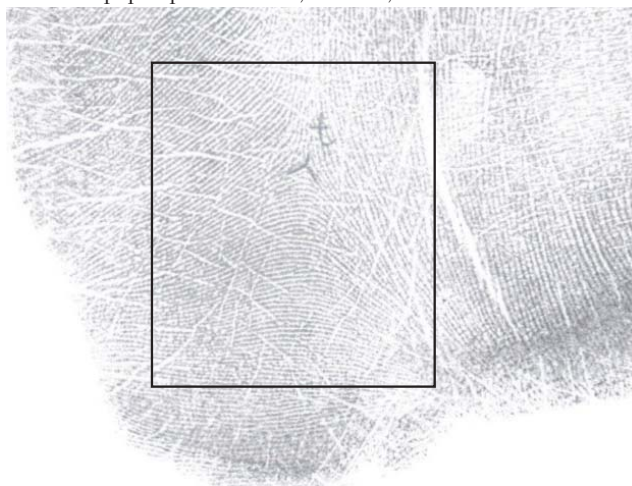
	
Рисунок L	Рисунок id
	
Рисунок 0	Рисунок l

Рисунок Au/As на гипотенаре (t — осевой трирадиус)

Рис.1. Дерматоглифические рисунки на пальцах, межпальцевых подушечках и гипотенаре

баллов +6,5 и более свидетельствовала о высокой вероятности формирования ВА, от +13,5 — об очень высокой



вероятности заболевания, от -6,5 до -13,5 — о низкой веро-

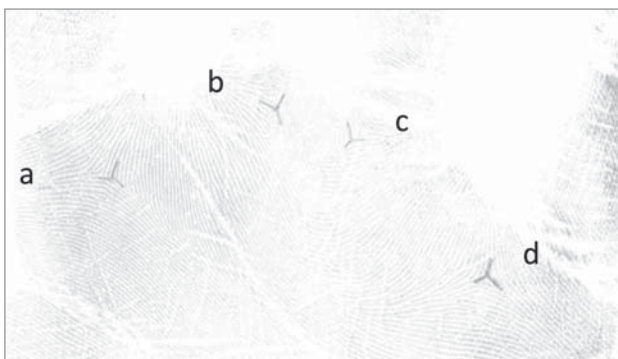


Рис. 2. Расположение пальцевых трирадиусов на ладони

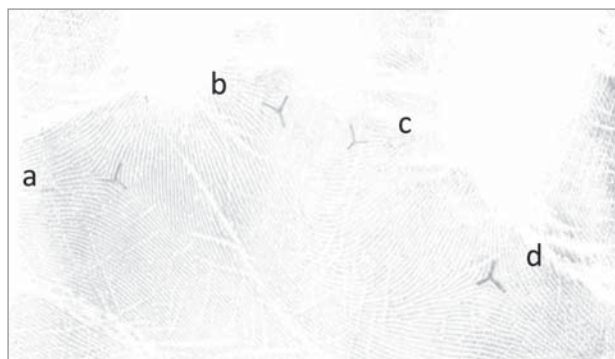


Рис. 3. Пример расположения главной ладонной линии A

ятности, менее -13 баллов — об очень низкой вероятности развития данной патологии.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты наших предыдущих исследований [5] показали, что в 45,5% случаев ВА начиналась с менархе, в 41,5% случаев ВА предшествовали другие нарушения МЦ, и только в 13% ВА возникла после длительного периода регулярного МЦ.

Ранее показано, что в группу риска формирования ВА с менархе следует относить девочек, матери которых характеризовались поздним менархе, с нарушениями менструальной функции по типу олигоменореи или ВА, а также девочек с поздним менархе, выраженным гирсутным синдромом, наличием в перинатальном анамнезе угрозы прерывания беременности [6, 9].

Нами выявлены информативные ДП, характерные для девочек-подростков с ВАИ, использованные для разработки прогностической таблицы, применение которой позволяет рассчитать индивидуальный риск возникновения ВАИ у данного контингента для своевременной консультации у детского гинеколога и использования им лечебно-профилактических мероприятий.

В настоящее время ряд врачей придерживается мнения, что задержки менструаций в первые год-два после менархе, особенно если они не превышают 2–3 мес., не требуют лечения. Однако данные последних лет свидетельствуют о необходимости коррекции таких нарушений [2].

Для оценки вероятности трансформации различных нарушений МЦ во ВАИ, которая, несмотря на появление в последнее время широкого арсенала лекарственных средств, остается одним из самых резистентных к терапии гинекологических эндокринозависимых заболеваний [1, 14], может быть использована следующая прогностическая таблица (табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронфман С.А. Разработка индивидуально ориентированной схемы восстановительного лечения женщин с вторичной нормо-гонадотропной аменореей: автореф. дис. ... к.мед.н. / С.А. Бронфман. — М., 2011. — 20 с.
2. Гречко Е.Ю. Прогнозирование, профилактика и оптимизация терапии нарушений менструального цикла у девочек-подростков: автореф. дис. ... к.мед.н.: спец. 14.01.01 «Гинекология»; 14.01.08 «Педиатрия» / Е.Ю. Гречко; ГУ «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». — Ростов-на-Дону, 2010. — 23 с.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Ленинград: Медицина, 1978. — 294 с.
4. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром: маркеры индивидуальной предрасположенности, диагностика доклинической стадии, обоснование тактики ведения пациентов: автореф. дис. д.мед.н. / А.Н. Дмитриев. — Екатеринбург, 2011. — 22 с.
5. Левенец С.А. Варианты клинической картины вторичной аменореи у девочек-подростков / С.А. Левенец, Т.А. Начетова // Эндокринна патологія у віковому аспекті: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — Харків, 2011. — С. 57–59.

Одними из значимых факторов риска формирования гипоталамической ВА, связанной с дефицитом лептина, является соблюдение «косметической» диеты и вследствие чего потеря массы тела, нередко сопровождаемая изнурительными физическими нагрузками [12]. Гипоталамическая ВА возникает в подавляющем большинстве случаев у девочек в возрасте 16–17 лет после периода регулярных менструаций, ей предшествует период вторичной олигоменореи. Для прогнозирования развития ВАИ у данного контингента и трансформации в ВАИ вторичной олигоменореи может быть использована следующая прогностическая таблица (табл. 3).

Дерматоглифические признаки, используемые в прогностических таблицах, представлены на рисунке 1.

Главные ладонные линии А, В, С, D берут свое начало в пальцевых трирадиусах. Трирадиусом называется место или точка, где сходятся три различно направленные папиллярные линии. Как правило, на ладони человека находятся 4 пальцевых трирадиуса — а, b, c, d — у основания 2–5 пальцев (рис. 2).

Третий, средний радиант, или так называемые главные ладонные линии — А, В, С, D — идут по ладони, варьируя в своих окончаниях (рис. 3).

Выводы

Клинические варианты вторичной аменореи характеризуются соответствующими дерматоглифическими комплексами, которые могут быть использованы для прогнозирования развития заболевания.

Предложенные прогностические таблицы позволяют с высоким уровнем достоверности сформировать группу риска возникновения вторичной аменореи в период пубертата для проведения лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению развития данного нарушения менструального цикла, что позволит повысить репродуктивный потенциал таких девочек.

- Левенец С.А. Особенности перинатального и семейного анамнеза девочек-подростков с вторичной аменореей / С.А. Левенец, Т.А. Начетова, Д.К. Кулешова // *Достижения и проблемы генетики, селекции та біотехнології: зб. наук. пр.* — К., 2012. — Т. 3. — С. 318—321.
- Медико-социальные аспекты нарушения ритма менструаций у подростков: обзор / В.В. Долгих, Д.В. Кулеш, Е.В. Пугина, Е.Е. Храмова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* — 2009. — № 3. — С. 50—59.
- Негашева М.А. Системный подход при изучении взаимосвязей соматических, дерматоглифических и психоэмоциональных признаков в структуре общей конституции человека / М.А. Негашева // *Морфология.* — 2008. — № 1. — С. 73—77.
- Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення / С.О. Левенець, Т.А. Начетова, В.В. Перевозчиков [та ін.] // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2010. — № 6. — С. 94—96.
- Рабеджанова М.М. Современные представления о женском бесплодии (обзор литературы) / М.М. Рабеджанова, Е.Н. Нарзуллаева, И.И. Якубов // *Мать и дитя.* — Душанбе, 2009. — С. 18—32.
- Современные подходы к профилактике заболеваний в мире [Электронный ресурс] / Режим доступа : <http://meduniver.com/Medical/profilaktika/12.html> MedUniver. — Название с экрана.
- Body composition variables and leptin levels in functional hypothalamic amenorrhea and amenorrhea related to eating disorders / V. Bruni, M. Dei, C. Morelli [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2011. — Vol. 24, № 6. — P. 347—352.
- Cummins H. Finger printer palms and soles: In introduction to dermatoglyphics / H. Cummins, Ch. Midlo. — Philadelphia, 1961. — 298 p.
- Laroche E. Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girls / E. Laroche, L. Bricaire, S. Christin-Maitre // *Arch. Pediatr.* — 2013. — Vol. 20, № 7. — P. 817—822.
- Roztoczynska D. The role of a pediatric endocrinologist in diagnostics and therapeutic management of anorexia nervosa—own experiences and review of literature / D. Roztoczynska, J. Starzyk // *Przegl. Lek.* — 2009. — Vol. 66, № 1—2. — P. 52—57.

Особливості оцінки ризику формування вторинної аменореї в дівчаток-підлітків із використанням морфогенетичних показників

Т.А. Начетова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

Мета — оцінити можливості використання дерматогліфічних показників для формування групи ризику розвитку вторинної аменореї.

Пацієнти та методи. У 102 дівчат віком 13–17 років із вторинною аменореею та в 50 їхніх однолітків із регулярним менструальним циклом проаналізовано дерматогліфічні показники за методикою Cummins H., Midlo Ch. Оцінка прогностичної значущості проведена відповідно до системно-інформаційного аналізу Вальда. Для прогностичних таблиць відібрано тільки якісні дерматогліфічні показники з інформативністю не нижче 0,3 (згідно з інформативним ступенем Кульбака), визначення яких може бути проведене не лише медичним генетиком, але й педіатром, сімейним лікарем, дитячим гінекологом, ендокринологом. Для оцінки прогнозу виконано послідовне складання прогностичних коефіцієнтів. Сума балів +6,5 і більше свідчила про високу вірогідність формування вторинної аменореї, від +13,5 — про дуже високу вірогідність захворювання, від -6,5 до -13,5 — про низьку вірогідність, менше -13 балів — про дуже низьку вірогідність розвитку цієї патології.

Результати. Встановлено високу прогностичну значущість дерматогліфічних показників для різних клінічних варіантів вторинної аменореї (вторинної аменореї з менархе; вторинної аменореї, яка настає після інших порушень менструального циклу; вторинної аменореї, що розвивається після регулярного менструального циклу).

Висновки. Запропоновані прогностичні таблиці дають змогу з високою рівнем достовірності сформувати групу ризику виникнення вторинної аменореї в період пубертата для проведення лікувально-профілактичних заходів щодо запобігання розвитку цього порушення менструального циклу.

Ключові слова: вторинна аменорея, дівчата-підлітки, дерматогліфіка.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):86–89

The features of assessment of the secondary amenorrhea formation risk in adolescent girls with the use of morphogenetic indicators

T.A. Nacetova

SI «Institute for Protection of Child and Adolescent Health NAMS of Ukraine», Kharkov, Ukraine

Object — to evaluate the possibility of the use of dermatoglyphic indices for the formation of the secondary amenorrhea risk group.

Patients and methods. In 102 girls in the age of 13–17 years with the secondary amenorrhea and in 50 girls of the same age with regular menstrual cycles were analyzed dermatoglyphic indices by the method of Cummins H., Midlo Ch. Evaluation of prognostic significance carried out by system-information Wald analysis. For prognostic tables were selected only qualitative dermatoglyphic indices with information no less than 0.3 (according to the Kullback information measure), the definition of which can be carried out not only by medical geneticist but also by a pediatrician, family physician, pediatric gynecologist and endocrinologist. A sequence of addition of prognostic factors was done for evaluation of prognosis. Total score +6.5 or more is certified about a high probability of formation of the secondary amenorrhea, from +13.5 — about a very high probability of disease, from -6.5 to -13.5 — about a low probability and less than -13 points — about a very low probability of disease development.

Results. The high predictive value of dermatoglyphic indices for different clinical variants of secondary amenorrhea (secondary amenorrhea with menarche; secondary amenorrhea, arising after other menstrual disorders; secondary amenorrhea, emerging after regular menstrual cycle) is found.

Conclusions. The proposed prognostic tables allow with the high level of confidence to form the secondary amenorrhea risk group during the period of puberty for arrangement of treatment and preventive measures concerning to the prevention of menstrual disorders development, which will increase the reproductive potential of these girls.

Key words: secondary amenorrhea, adolescent girls, dermatoglyphics.

Сведения об авторах:

Начетова Татьяна Анатольевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»; пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А, г. Харьков, Украина; служ. тел. +38 (0572) 62-41-27; e-mail: <mailto:doc67@list.ru>.

Статья поступила в редакцию 28.04.2014 г.

Т.В. Сорокман¹, Н.І. Підвисоцька¹, Т.В. Дмитрук²

Клінічний випадок сімейної середземноморської лихоманки як прояву первинного імунodefіциту в дитини

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):90–94

Мета — ознайомити лікарів із діагностичними критеріями сімейної середземноморської лихоманки та описати окремих клінічний випадок.

Матеріали та методи: метод генеалогічного аналізу, загальноклінічне, імунологічне та молекулярно-генетичне обстеження; медична документація.

Результати. Описаний клінічний випадок синдрому сімейної середземноморської лихоманки демонструє клінічні прояви, необхідність міждисциплінарної оцінки, діагностики та безперервного моніторингу даної патології.

Висновки. У діагностиці сімейної середземноморської лихоманки важливим є детальне клінічно-генеалогічне дослідження пацієнта та його сім'ї, оскільки діагноз захворювання є насамперед клінічним. Слід брати до уваги етнічну належність пацієнта, проте сімейна середземноморська лихоманка зустрічається також в етнічних групах, для яких не є характерною. Певним підґрунтям у діагностиці сімейної середземноморської лихоманки може слугувати молекулярно-генетичне типування характерних мутацій гена MEFV, однак дані генетичного дослідження не є абсолютними, оскільки більшість лабораторій можуть визначати тільки найбільш часті, типові мутації. Отже, негативний результат типування не заперечує діагноз сімейної середземноморської лихоманки.

Ключові слова: імунodefіцитні захворювання, сімейна середземноморська лихоманка, діти.

Вступ

Поширеність імунodefіцитних захворювань, проявом яких є атипичний ускладнений перебіг багатьох патологій, сприяє пошуку нових діагностичних програм із метою їх раннього виявлення [4]. Досягнення сучасної медичної генетики та імунології дають змогу в багатьох випадках встановити нозологічну форму спадково зумовленого імунodefіцитного захворювання, удосконалити програму лікування та реабілітації, а також попередити повторне народження в даній сім'ї хворої дитини.

Відносно нещодавно в медичній науковій літературі виник термін «системні автозапальні захворювання», в ініціації яких, на відміну, від аутоімунних захворювань, домінуючу роль відіграють генетично детерміновані реакції імунітету та запалення, а не механізми, пов'язані з антигеніндукованим синтезом антитіл або активацією Т-лімфоцитів [10]. До таких захворювань належить сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ).

Сімейна середземноморська лихоманка (Familial Mediterranean Fever), або періодична хвороба (менш відомі назви: пароксизмальний синдром Джейнуса—Мозенталя, періодичний перитоніт, синдром Реймана, хвороба Сигала—Маму), описана майже одночасно S. Siegal (1945) [9, 14] та H. Reiman (1945) [13], незважаючи на її поширення лише в певних етнічних групах (у зонах Середземноморського басейну: Армения, Турція, Ізраїль, арабські країни), викликає увагу дослідників у зв'язку зі своєрідністю клінічної картини [1, 2, 3]. ССЛ є рідкісним генетично зумовленим спадковим захворюванням з аутосомно-

рецесивним типом успадкування. У світі хворіє близько 100 тис. осіб, а частота носійства мутантних варіантів гену становить від 1:56 до 1:5 [11].

В основі цього імунodefіцитного стану лежить мутація гена MEFV (Mediterranean FeVer), локалізованого на короткому плечі 16 хромосоми. Ген MEFV кодує білок пірін, який експресується в нейтрофілах, еозинофілах, моноцитах, дендритних клітинах і фібробластах та бере участь у регуляції активізації ІЛ-1β. Основною ланкою в розвитку ССЛ є гіперпродукція ІЛ-1β [15]. Описано близько 73 мутацій цього гена [11, 15]. Найбільш часті мутації наведено в таблиці 1.

Дебютує захворювання, як правило, у віці до 20 років. Типові клінічні ознаки ССЛ: періодичні напади лихоманки до 40°C та вище, тривалістю 12–72 год. з інтервалом між нападами в 3–4 тиж., які супроводжуються болем у животі та артралгіями; висипка на голішках і стопах; міалгії, асоційовані з фізичними навантаженнями; спленомегалія; плеврит; перикардит. Основним ускладненням захворювання є амілоїдоз нирок.

На сьогодні немає спеціально розроблених діагностичних критеріїв ССЛ для дитячого віку. Протягом тривалого часу використовувалися критерії Тель—Хашомера (табл. 2), але вони адаптовані для популяцій з високою частотою ССЛ [8].

Диференціювати захворювання необхідно з інфекційними хворобами, які супроводжуються лихоманкою, а також ревматичними, онкогематологічними та дерматологічними захворюваннями.

Таблиця 1

Найбільш часті мутації гена MEFV, асоційовані з сімейною середземноморською лихоманкою

Мутація	Локалізація мутації в гені	Нормальний амінокислотний залишок	Мутантний амінокислотний залишок
E148Q	148	Глутамінова (E) кислота	Глутамін (Q)
M680I	680	Метионін (M)	Ізолейцин (I)
M694V	694	Метионін (M)	Валін (V)
M694I	694	Метионін (M)	Ізолейцин (I)
K695R	695	Лізин (K)	Аргінін (R)
V726A	726	Валін (V)	Аланін (A)
A744S	744	Аланін (A)	Серин (S)
R761H	761	Аргінін (R)	Гістидин (H)

Таблиця 2

Критерії сімейної середземноморської лихоманки за Тель—Хашомером

	Типові атаки:
«Великі» критерії	1. Перитоніт (генералізований) 2. Плеврит (односторонній) або перикардит 3. Моноартрит (кульшового, колінного, гомілковостопного суглобів)
«Малі» критерії	1. Неповна атака із включенням ≥ 1 із нижчеперерахованих локалізацій: живіт, грудна клітка, суглоби 2. Біль у ногах при навантаженні 3. Позитивна відповідь на терапію колхіцином
«Підтримуючі» критерії	1. Наявність випадків захворювання в сімейному анамнезі 2. Належність до певної етнічної групи 3. Вік початку захворювання до 20 років 4. Характеристика атаки: тяжка, спонтанне розрешення атаки 5. Наявність безсимптомних проміжків 6. Підвищення рівня лабораторних маркерів запалення із зростанням показників ≥ 1 з наступних ознак: кількість лейкоцитів у загальному аналізі крові, ШОЕ, сироватковий амілоїд А та/або фібриноген 7. Епізоди протеїнурії/гематурії 8. Непродуктивна лапаротомія або видалення «білого» (без флегмонозного запалення) апендикса 9. Близькоспоріднений шлюб батьків

Препаратом вибору при лікуванні ССЛ вважається колхіцин, який сприяє зниженню активності захворювання та попереджує розвиток амілоїдозу [7]. У випадку його неефективності/непереносимості можна використовувати інші ліки, у тому числі генно-інженерні біологічні препарати (інгібітори IL-1 β та ін.) [5, 6, 12].

Мета роботи — ознайомити лікарів із діагностичними критеріями ССЛ та описати окремі клінічні випадок.

Матеріал та методи дослідження

Використано метод генеалогічного аналізу, загальноклінічне, імунологічне та молекулярно-генетичне обстеження, медична документація.

Результати дослідження та їх обговорення

Наводимо власний випадок спостереження за дівчиною з ССЛ. Хвора Г., 2006 р. народження, звернулася на прийом до лікаря-педіатра зі скаргами на періодичні епізоди лихоманки, тривалістю 3–4 дні, які супроводжувалися погіршенням самопочуття. Дитина від I вагітності, I фізіологічних пологів у гестаційному терміні 39 тиж. При народженні маса тіла дитини — 3250 г, довжина — 53 см. Спадковість по материнській та батьківській лініях не обтяжена, молодша сестра здорова. У неонатальному періоді, зі слів матері, дитина росла і розвивалася відповідно до віку. Алергологічний анамнез обтяжений: кропив'янка внаслідок переливання тромбоцитарної маси. В анамнезі: сальмонельозний сепсис (у віці 1,5 міс.); інфекція *Salmonella typhimurium* (у віці 5 міс.); стафілококовий сепсис (у віці 1 рік 6 міс.); у віці 2 років 5 міс. дитина отримала курс хіміотерапії з приводу лангергансоклітинного гістіоцитозу (гістологічний діагноз лангергансоклітинного гістіоцитозу не знайшов підтвердження в подальших дослідженнях); у віці 4 роки 2 міс. — госпіталізація з приводу періодично повторюваних епізодів підвищення температури до фебрильних значень, тривалістю 3–7 днів, з інтервалом у 5–10 днів, гепатоспленомегалії та хронічної анемії. Виконана біопсія печінки: хронічний гепатит циротичного розвитку. Проведені генетичні дослідження не виявили хвороби Гоше та гангліозидозу Gm1. Попередній діагноз: первинний імунodefіцит, зумовлений дефектом інтерлейкіну та гамма-інтерферону. Проведено лікування глюкокортикоїдами з частковим поліпшенням загального стану та збільшенням інтервалу між епізодами лихоманки.

Дитина проконсультована на кафедрі інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), запідозрено ССЛ та запропоновано пройти обстеження в педіатричній клініці університету Бреші

(Італія), де з метою уточнення діагнозу проведено такі дослідження:

- аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули: мікроцитарна анемія;
- мазок крові на структуру периферичної крові: поодинокі активні лейкоцити, зміни формених елементів крові відсутні;
- аміак: 53 мкмоль/л;
- дослідження функцій нирок і печінки, аналіз крові на кислотно-лужний стан (рН, рСО₂), сироватковій імуноглобуліни, С3/С4, СН50, аналіз субпопуляцій лімфоцитів у нормі, С-реактивний білок — 42,3 мг/л;
- антитіла ANA з титром, ANCA, ASCA, ENA, антитіла до LKM: негативні;
- катехоламіни сечі: не виявлено;
- серологічні дослідження та посіви (висів крові, TORCH-інфекції, вірус гепатиту EBV, Widal-Wright, Weil-Felix, висів сечі, мазок із зіву, дослідження на лейшманіоз) — всі результати негативні, крім серологічного дослідження на EBV (ознаки перенесеного інфікування);
- аналіз калу на приховану кров: не виявлено;
- дослідження на лямблії та фекальні паразити: результати негативні;
- висів калу: *Campylobacter* — позитивний; *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Novovirus* — негативні;
- біопсія кісткового мозку: 80% біоптату — губчаста кісткова тканина із загальною клітинністю 85%; кісткові трабекули нормальної товщини. Гемопетичний матрикс представлений усіма трьома лініями дозріваючих клітин у співвідношенні М/Є: 3–4/1. Мієлоїдна (гранулоцитна) лінія нормальної зрілості та нормально розподілена; виражена еозинofілія. Еритроїдний ряд: зміщення дозрівання в сторону бластних клітин із тенденцією деяких вогнищ кровотворення до блокування в стадії дозрівання, поодинокі мегалобластні елементи або з регулярним нуклеарним профілем. Мегакаріоцитарний ряд представлений нормальною кількістю елементів відповідних стадій, більше — середньокаліберних, рідше — дрібнокаліберних елементів. Кількість незрілих клітин із фенотипом CD 34+ не збільшена та становить 1–2% із популяції нуклеарних клітин. Патологічного збільшення клітин ретикулярної стромы немає. Значна кількість інтерстиціальних активних макрофагів із фагоцитозом клітинних фрагментів і розсіяними моноцитами CD 68+. Імуногістологічне досліджен-

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- ния із забарвленням на лангерин, CD 1 та S-100 — негативне;
- проліферативна реакція на міогени: в межах вікової норми;
- сироватковий амілоїд А: помірно збільшений;
- ЕКГ: серце та легені в межах вікової норми;
- огляд кардіолога та УЗД серця: в межах вікової норми;
- УЗД органів черевної порожнини: спленомегалія;
- УЗД петель кишечника: в межах вікової норми;
- аудіометрія: в межах вікової норми;
- огляд окуліста з щільною лампою та з дослідженням передньої камери: в межах вікової норми;
- огляд невропатолога та електроенцефалографія: в межах вікової норми;
- молекулярний аналіз гена MVK (екзони 2,7,8,9,10,11 та екзони 3,4,5,6,7): мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена TNFRSF1A: мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена NLRP3: мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена PRF1: мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена MEFV: мутація с.605>A(+)>605G>A, така мутація визначається як поліморфізм;
- генетичний аналіз на лімфогістіоцитоз (PRF1): в кодуючих екзонах мутації відсутні.

Пацієнтка проконсультована онкогематологом, ендокринологом: рекомендовано продовжити стероїдну терапію (дельтакортен у дозі 2,5 мг). При спробі знизити дозу епізоди лихоманки погіршувалися як за інтенсивністю, так і за частотою, що зумовило відновити дельтакортен у попередній дозі в поєднанні з колхіцином (з поступовим збільшенням дози до 1,5 мг на добу). У зв'язку з продовженням епізодів лихоманки, незважаючи на застосування терапію, виходячи з припущення діагнозу ССЛ, розпочато прийом препарату анакінра (кінрет).

Таким чином, даний випадок відображає клінічну картину періодично повторюваної лихоманки, що супроводжується погіршенням загального стану, гепатоспленомегалією, болем у животі та підвищенням показників запального процесу і сироваткового амілоїду А.

У діагностиці ССЛ важливим є детальне клінічно-генеалогічне дослідження пацієнта та його сім'ї, оскільки, на думку більшості авторів, діагноз захворювання є насамперед клінічним. Слід брати до уваги етнічну належність пацієнта, проте ССЛ зустрічається також в етнічних групах, для яких не є характерним. Певним підґрунтям у діагностиці ССЛ може слугувати молекулярно-генетичне типування характерних мутацій гена MEFV, однак дані генетичного дослідження не є абсолютними, оскільки більшість лабораторій можуть визначати тільки найбільш часті, типові мутації. Отже, негативний результат типування не заперечує діагноз ССЛ.

Висновки

Сімейна середземноморська лихоманка є рідкісним генетично зумовленим спадковим захворюванням з ауто-сомно-рецесивним типом успадкування та характеризується певним клінічним поліморфізмом і генетичною гетерогенністю.

Діти з епізодами лихоманки нез'ясованої етіології, як група ризику щодо сімейної середземноморської лихоманки, потребують детального імунологічного та молекулярно-генетичного обстеження з метою ранньої діагностики та адекватного лікування.

Перспективи подальших досліджень

Необхідне подальше удосконалення діагностичних програм, спрямованих на виявлення рідкісних форм мутацій гена даного захворювання та вирішення питання його пренатальної діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.М. Периодическая болезнь (Этиопатогенетические и клинические аспекты) / В.М. Арутюнян, Г.С. Акопян. — Москва : МИА, 2000. — 304 с.
2. Арутюнян В.М. Современные направления в изучении патогенеза периодической болезни / В.М. Арутюнян, Г.С. Акопян // Клиническая медицина. — 1997. — № 12. — С. 14—17.
3. Виноградова О.М. Периодическая болезнь / О.М. Виноградова. — Москва : Медицина, 1973. — 200 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. — Одесса: Астро Принт, 1999. — 603 с.
5. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever / J. Frenkel, L. Kuijk, W. Hofhuis [et al.] // 14th European Paediatric Rheumatology Congress. — Istanbul/Turkey, 5—9 Sept. 2007. — P. 252.
6. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever / S. Yuksel, F. Yalcinskaya, B. Acar [et al.] // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 1307—1308.
7. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever / T. Kalinich, D. Haffer, T. Niehues [et al.] // Pediatr. — 2007. — Vol. 119. — P. 474—483.
8. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever / A. Livneh, P. Langevitz, D. Zemer [et al.] // Arthr. Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 1879—1885.
9. Drenth G. Hereditary Periodic fever / G. Drenth, G. van der Meer // New Engl. J. med. — 2001. — Vol. 45. — P. 1748—1757.
10. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes / P. Fietta // Acta Biol. Aten. Parmen. — 2004. — Vol. 75. — P. 92—99.
11. Lidar M. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements / M. Lidar, A. Livneh // Netherl. J. Med. — 2007. — Vol. 65. — P. 318—324.
12. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease / S. Ozen // Eur. J. Pediatr. — 2003. — Vol. 162. — P. 449—454.
13. Reimann H.A. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia / H.A. Reimann // JAMA. — 1948. — Vol. 136. — P. 239—244.
14. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis / S. Siegal // Ann. Int. Med. — 1945. — Vol. 23, № 1. — P. 1—21.
15. Simon A. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes / A. Simon, J. van der Meer // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2007. — Vol. 292. — P. 86—98.

Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки как проявления первичного иммунодефицита у ребенка

Т.В. Сорокман¹, Н.И. Пидвысоцкая¹, Т.В. Дмитрук²

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

²Обласная детская клиническая больница, г. Черновцы, Украина

Цель — ознакомить врачей с диагностическими критериями средиземноморской лихорадки и описать отдельный клинический случай.

Материалы и методы: метод генеалогического анализа, общеклиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование; медицинская документация.

Результаты. Описанный клинический случай синдрома семейной средиземноморской лихорадки демонстрирует клинические проявления, необходимость междисциплинарной оценки, диагностики и непрерывного мониторинга данной патологии.

Выводы. В диагностике семейной средиземноморской лихорадки важным является детальное клинико-генеалогическое исследование пациента и его семьи, поскольку диагноз заболевания является, прежде всего, клиническим. Необходимо принимать во внимание этническую принадлежность пациента, но семейная средиземноморская лихорадка встречается также в этнических группах, для которых не является характерной. Некоторой базой в диагностике этого заболевания может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV, однако данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинство лабораторий могут определять только наиболее частые, типичные мутации. Таким образом, негативный результат типирования не исключает диагноз семейной средиземноморской лихорадки.

Ключевые слова: иммунодефицитные заболевания, семейная средиземноморская лихорадка, дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):90–94

A clinical case of familial Mediterranean fever as a manifestation of the primary immunodeficiency in child

T.V. Sorokman¹, N.I. Pidvysotskaya¹, T.V. Dmitruk²

¹Bukovynskiy State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional Children's Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Object- to acquainted physicians with diagnostic criteria of the Mediterranean fever and describe individual clinical case.

Materials and methods: the method of genealogical analysis, general clinical, immunological and molecular and genetic examination; medical records.

Results. The described clinical case of the familial Mediterranean fever syndrome demonstrates the clinical manifestations, the need for a multidisciplinary evaluation, diagnosis and continuous monitoring of the disease.

Conclusions. In the diagnosis of familial Mediterranean fever is important to detailed clinical and genealogical study of the patient and his family, because disease diagnosis is primarily clinical. It is necessary to take into account the ethnicity of the patient, while the familial Mediterranean fever is also found in ethnic groups, for which is not typical. Certain base in the diagnosis of this disease may serve molecular and genetic typing of specific MEFV gene mutations, but these genetic studies are not absolute, because the great number of laboratories can determine only the most common and typical mutations. So, the negative result of typing does not exclude the familial Mediterranean fever diagnosis.

Key words: immunodeficiency diseases, familial Mediterranean fever, children

Сведения об авторах:

Сорокман Тамила Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и медицинской генетики Буковинского государственного медицинского университета; пл. Театральная, 2, г. Черновцы; служ. тел. +38 (0622) 54-26-82; e-mail: T.Sorokman@gmail.com.

Пидвысоцкая Наталья Ивановна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии и медицинской генетики Буковинского государственного медицинского университета; пл. Театральная, 2, г. Черновцы; служ. тел. +38 (0622) 54-26-82; e-mail: vrach.nata2607@gmail.com.

Дмитрук Татьяна Васильевна — врач иммунолог-аллерголог Областной детской клинической больницы (г. Черновцы); e-mail: dmalex2610@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 28.04.2014 г.

НОВОСТИ

В Испании заболевания сердца лечат стволовыми клетками

Семь пациентов уже прооперированы, и результаты очень хорошие, несмотря на то, что их сердечной ткани был нанесен серьезный ущерб. Это первый раз, когда аллогенные клетки — стволовые, которые взяты от другого человека, были использованы для лечения повреждений сердца, вызванных сердечным приступом.

Сердечный приступ происходит, когда орган лишается кислорода, например, когда тромб блокирует приток крови к сердцу. В процессе лечения сердца, омертвевшие мышцы заменяются рубцовой тканью, а способность перекачивать кровь по всему телу снижается, поскольку сердечная мышца не билась.

В то время как пациенты с легкой сердечной недостаточностью могут жить относительно нормальной жизнью с помощью препаратов, то те, у кого более тяжелые формы сердечной недостаточности, могут страдать длительными болями, и не справляться с самыми простыми повседневными задачами, такими покупки или принятие душа.

Врачи во всем мире ищут способы «регенерации» сердца, чтобы заменить рубцовую ткань при биении мышцы. Стволовые клетки занимают видное место в подобных планах, хотя до сих пор не участвуют собственные стволовые клетки пациента.

Обработка собственных стволовых клеток пациента, которые будут использоваться в терапии, занимает 4–8 недель, в то время как донорские клетки могут быть обработаны, сохранены и доступны для немедленного использования.

Кроме того, этот метод позволяет выбирать доноров, клетки которых показывают наибольший потенциал для лечения тканей сердца, а это очень важное преимущество. Перед обработкой аллогенные клетки исчерпывающе изучены, и только те из них, которые действовали наилучшим образом, отбираются.

Клетки вводили в сердце через коронарную артерию.

Источник: <http://med-expert.com.ua>

**Перелік докторських дисертацій,
що були затверджені ПК «Педіатрія» НАМН та МОЗ України
до виконання у III–IV кварталі 2014 р.**

№ п/п	Назва дисертації	Дисертант	Консультант	Медичний заклад
1	2	3	4	5
1.	Здоров'я дітей шкільного віку, вплив на його показники медико-соціальних, психолого-педагогічних факторів та шляхи покращання їх медичного забезпечення	Руденко С.А.	проф. Неділько В.П.	ДУ "ІПАГ НАМНУ"

**Перелік кандидатських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія» НАМН
та МОЗ України до виконання у III–IV кварталі 2014 р.**

№ п/п	Назва кандидатської дисертації	Дисертант	Керівник	Медичний заклад
1	2	3	4	5
1.	Тяжкі внутрішньо шлуночкові крововиливи у передчасно народжених новонароджених. Клініко-генетичні детермінанти розвитку, профілактика та реабілітація	Артьомова Н.С.	проф. Ковальова О.М.	Українська медична стоматологічна академія
2.	Клініко-фоноспірографічна характеристика перебігу рецидивуючих та хронічних захворювань органів дихання у дітей	Малян С.В.	проф. Майданник В.Г.	Івано-Франківський НМУ
3.	Пневмонія у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання: клініко-патогенетична характеристика, оптимізація лікування та профілактичних заходів	Пилук І.І.	проф. Матейко Г.Б.	Івано-Франківського НМУ
4.	Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії хронічних гастродуоденітів у підлітків	Нехасенко М.І.	проф. Бекетова Г.В.	ННМАПО ім. П.Л.Шупика
5.	Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування специфічної оральної індукції толерантності в комплексному лікуванні хворих на atopічний дерматит	Мочульська О.М.	проф. Федорців О.Є.	Тернопільський ДМУ

Украинское Рейтинговое Агентство

маркетинговый консалтинг и аудит, маркетинговые исследования, рекламная и PR деятельность

Наш девиз — минимизация затрат
для достижения максимального эффекта



Желаете сделать бизнес успешным?

Высококвалифицированные специалисты, авторские методики и разработки в области исследований, рекламы, PR, BTL, рейтинги, базы данных, специализированные средства массовой информации, креативная подготовка рекламных и PR материалов, комплексное маркетинговое и/или коммуникационное обслуживание к Вашим услугам!

02152, Киев, ул. Марины Расковой 17,
тел. (+3 8044) 501 04 28, (+3 8066) 204 33 96,
e-mail: ura-office@ukr.net,
www.ratingua.com.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки
в практику охорони здоров'я України»

15-17 квітня 2015 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА **Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б**

За підтримки:

- Президента України
- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України

Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Офіційна підтримка:

Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- Компанія LMT

Співорганізатори:

Партнери:

Міжнародні партнери:

Генеральний партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation >>



ЕКСПОНЕНТІВ << **400** >> **КРАЇН**

ВІДВІДУВАЧІВ << **14000** >> **ДОПОВІДАЧІВ**

20 >> **700**

WWW.MEDFORUM.IN.UA

MEDICA EXPO
Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMA EXPO
Міжнародна фармацевтична виставка

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

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ, ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Спеціальні програми:

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY

Спеціальні напрямки:

- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер: **ЗАСЛІДСЬКИЙ**

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMA EXPO: **АПТЕКА**

Міжнародні інформаційні партнери: **labor&more**, **medical sports network**, **CanBioTech**, **Proven Trade Contacts**, **Hospitala**

Генеральний інтернет-партнер: **ZDOROV-INFO**

Офіційні інформаційні партнери: **Здоров'я України**, **МЕД ЕКСПЕРТ**, **ЧАСОПИС**, **УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**, **МЕДКІНІТА**, **Фармацевтичний Кур'єр**

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-94-87 @ expo@lmt.kiev.ua

+380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua