

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

1 (93) 2023

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498)08)80
+3 097 110)34)20
pediatr@medexpert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»



«Український
журнал
Здоров'я
жінки»



«Сучасна педіатрія.
Україна»



«Хірургія
дитячого віку.
Україна»



Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:	Антипкін Юрій Геннадійович — академік НАН, НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., професор, магістр держ. управління, керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» М
ЗАСТУПНИКИ:	Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., професор, завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
НАУКОВИЙ КОНСУЛЬТАНТ:	Венцківський Борис Михайлович — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:	Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. наукового відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:	Бахтіярова Дана Олегівна Щербатих Володимир Станіславович Шейко Ірина Олександрівна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ, Україна)	Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)	Лиманська А.Ю. (м. Київ, Україна)
Булаченко О.В. (м. Вінниця, Україна)	Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)	Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)	Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)	Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)	Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)	Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)	Камінський В.В. (м. Київ, Україна)	Огородник А.О. (м. Київ, Україна)
Говсєєв Д.О. (м. Київ, Україна)	Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)	Рудзєвічене О. (м. Вільнюс, Литва)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)	Лаббе Андре (Клермон-Ферран-д'Естенд, Франція)	Слепов О.К. (м. Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)	Лазорининець В.В. (м. Київ, Україна)	Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)	Лашин В.Ф. (м. Київ, Україна)	Хусайн Ш. (Лондон, Великобританія)
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)	Ліві П. (Флоренція, Італія)	Чернишов В.П. (м. Київ, Україна)

Наказом МОН України від 07.03.2020 р. №409 журнал «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до категорії Б Переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 ПР від 02.08.2019 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Протокол № 04 від 23.03.2023

Підписано до друку 27.03.2023

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №28.03/01 від 28.03.2023
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
A00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: Scopus, DOAJ, BASE, Sherpa Romeo, Hinary, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE
STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
NAMED AFTER ACADEMICIAN O. LUKYANOVA OF THE NAMS OF UKRAINE»
D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL
OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF

Antypkin Yuriy Gennadyovich — Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
Davidova Yuliya Volodimirivna — Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

DEPUTY HEAD EDITOR:

Dronova Victoria Leonidivna — Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
Kvashnina Lyudmila Viktorivna — Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premord conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
Omelchenko Lyudmila Ivanivna — Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

SCIENTIFIC ADVISER:

Ventskiy Borys Mykhailovych — Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology No.1 of A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv

ACADEMIC SECRETARY:

Marushko Roctislav Vlodomyrovich — doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

PROJECT DIRECTOR
LAYOUT AND DESIGN
EXECUTIVE EDITOR

Bakhtiarova Dana Olegivna
Shcherbatykh Vlodomyr Stanislavovych
Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Berezhenko V.S. (Kyiv, Ukraine)	Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)	Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)
Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)	Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)	Nakonechna A. (Great Britain)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)	Zelinska M. (Wroclaw, Poland)	Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Kaminskiy V.V. (Kyiv, Ukraine)	Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)	Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)	Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)
Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)	Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)	Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)
Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)	Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)	Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)	Lazorishinets V.V. (Kyiv, Ukraine)	Husain S. (London, Great Britain)
Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)	Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)	Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)	Livi P. (Florence, Italy)	
Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)	Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)	

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 409 from Marth 7, 2020 the journal «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, category B.

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC
Certificate of State Registration KB 24103-13943 ІП from 02.08.2019

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

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 04 from 23.03.2023
Passed for printing 27.03.2023

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. No. 28.03/01 from 28.03.2023
Printed in the «Aurora-print» printing house,
5, Prichalnaya Str., Kyiv, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 No. 777897 from 06.07.2009 y.

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

«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» was indexed and/or presented in:

Scopus, DOAJ, Hinari, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal

1 (93) 2023

ЗМІСТ

CONTENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Романенко Т.Г., Шаганов П.Ф.
Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя в жінок репродуктивного віку

6 *Romanenko T.G., Shaganov P.F.*
Effectiveness of treatment of tubal-peritoneal infertility in women of reproductive age

Ющенко М.І., Дука Ю.М.
Оцінка генетичної схильності до виникнення плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами в I триместрі вагітності

12 *Yushchenko M.I., Duka Yu.M.*
Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy

Кротік О.І.
Клінічний перебіг вагітності та пологів після допоміжних репродуктивних технологій на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом

19 *Krotik O.I.*
Clinical course of pregnancy and delivery after assisted reproductive technologies in the background of sexually transmitted infections

Марушко Р.В., Гойда Н.Г., Дудіна О.О., Марушко Т.Л.
Оцінка ефективності перинатальної допомоги в Україні

26 *Marushko R.V., Goida N.G., Dudina O.O., Marushko T.L.*
Assessment of the efficiency of perinatal care in Ukraine

Колоскова О.К., Косаковський А.Л., Іванова Л.А., Горбатюк І.Б.
Клінічна шкала тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту в дітей: обґрунтування та діагностичні можливості

37 *Koloskova O.K., Kosakovskiy A.L., Ivanova L.A., Horbatiuk I.B.*
Clinical scale of severity of the course of acute tonsillopharyngitis in children: justification and diagnostic possibilities

- Дитятковський В.О.*
Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей
- Лісецька І.С., Рожко М.М.*
Біохімічні показники ротової рідини як маркери оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем в осіб підліткового та юнацького віку, що палять
- Старець О.О., Хіменко Т.М., Котова Н.В., Ісмаїлова С.І., Канарьова О.В.*
Фактори ризику та короткострокові наслідки відсутності або раннього припинення грудного вигодовування передчасно народжених дітей
- Аряєв М.Л., Сеньківська Л.І.*
Генетичний поліморфізм GHR-ехон 3 в дітей з дефіцитом гормона росту
- Жданович О.І., Савченко С.Є., Мудра Ю.С., Коломійченко Т.В.*
Судинні фактори та їхня роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В
- ОГЛЯДИ**
- Панов В.В., Дука Ю.М.*
Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності (огляд літератури)
- Ю.Г. Антипкін, Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.В. Бергела, Л.Ю. Сілаєва, М.В. Філозоп, Л.М. Вербова, Т.А. Малишева*
Нейрошкірний меланоз (хвороба Рокітанського) як рідкісна причина епілептичних нападів у педіатричній практиці
- 45** *Dytiatkovskiy V.O.*
Genotype-associated clinical markers of atopic phenotype development in children
- 51** *Lisetska I.S., Rozhko M.M.*
Biochemical indicators of oral fluid as markers for assessing the state of antioxidant-prooxidant systems in teenagers and young adults who smoke
- 57** *Starets O.O., Khimenko T.M., Kotova N.V., Ismayilova S.I., Kanarova O.V.*
Risk factors and short-term consequences of the absence or early cessation of breastfeeding in infants born preterm
- 64** *Aryayev M.L., Senkivska L.I.*
GHR-exon 3 genetic polymorphism in children with growth hormone deficiency
- 69** *Zhdanovych O.I., Savchenko S.Ye., Mudra Yu.S., Kolomiichenko T.V.*
Vascular factors and their role in the development of obstetric and perinatal complications in women with hepatitis B virus
- REVIEWS**
- 76** *Panov V.V., Duka Yu.M.*
Features of the functioning of immunological tolerance during pregnancy (literature review)
- 87** *Yu.H. Antypkin, L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, O.V. Berehela, L.Iu. Silaieva, M.V. Filozop, L.M. Verbova, T.A. Malysheva*
Neurocutaneous melanosis (Rokitansky's disease) as a rare cause of epileptic seizures in pediatric practice

Н.В. Банадига

**До питання гострого
панкреатиту в дітей**

98 *N.V. Banadyha*

**On the issue of acute
pancreatitis in children**

*Коноплицький В.С., Сліпчук К.І.,
Ю.Є. Коробко*

**Гострий апендицит
у новонароджених
(огляд літератури та власне
спостереження)**

108 *Konoplitskyi V.S., Slipchuk K.I.,
Korobko Yu.Ye.*

**Acute appendicitis
in newborns (literature
review and own data)**

*Денисова М.Ф., Горбань Н.Є.,
Музыка Н.М., Букулова Н.Ю.*

**До актуальності проблеми
аліментарних хвороб у дітей**

113 *Denysova M.F., Gorban N.E.,
Muzyka N.M., Bukulova N.Yu.*

**To the relevance of the problem
of alimentary diseases in children**

Матвієнко І.М., Ігнатова Т.Б.

**Тривалі наслідки після
перенесеної коронавірусної
хвороби: огляд сучасних джерел**

118 *Matviyenko I.M., Ignatova T.B.*

**Long-term consequences
of the coronavirus infection:
review of scientific sources**

ОГЛЯДИ

*Дудник В.М., Фурман В.Г.,
Куцак О.В., Пасік В.Ю.,
Федчишен О.П.*

**Хондробластна остеосаркома
проксимального відділу
лівої великогомілкової кістки на
тлі муковісцидоз-асоційованого
цукрового діабету.
Клінічний випадок**

REVIEWS

123 *Dudnyk V.M., Furman V.H.,
Kutsak O.V., Pasik V.Yu.,
Fedchyshen O.P.*

**Chondroblastic osteosarcoma
of the proximal left tibia
in the setting
of cystic fibrosis related
diabetes mellitus.
Clinical case**

УДК 618.177:618.12-007.274-08

Т.Г. Романенко, П.Ф. Шаганов

Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя в жінок репродуктивного віку

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 6-11; doi 10.15574/PP.2023.93.6

For citation: Romanenko TG, Shaganov PF. (2023). Effectiveness of treatment of tubal-peritoneal infertility in women of reproductive age. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 6-11. doi: 10.15574/PP.2023.93.6.

Мета — оцінити ефективність лікування пацієнок із безпліддям і трубно-перитонеальними спайками на основі аналізу віддалених результатів лікування (настання маткової вагітності).

Матеріали та методи. Обстежено 132 жінки з трубно-перитонеальним безпліддям, яких поділено на дві групи: до основної (I групи) увійшли 68 пацієнок до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм; до II групи (порівняння) — 64 пацієнтки до і після оперативної лапароскопії, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Проведено спостереження за станом прооперованих жінок протягом року: 62 пацієнтки I групи та 57 пацієнок II групи. Оцінено частоту настання вагітності після лікування за такі періоди: до 6 місяців і від 6 до 12 місяців включно.

Результати. З 62 жінок I групи завагітніли протягом 6 місяців 28 (45,2%) пацієнок проти 11 (19,2%) жінок II групи ($p < 0,05$), а від 6 до 12 місяців — 13 (20,9%) пацієнок проти 8 (14,1%) жінок II групи ($p < 0,05$). У 2 (3,5%) пацієнок II групи вагітність була поза-маткова, що можна розглядати як негативний наслідок лікування спайкового процесу та трубно-перитонеального безпліддя в цілому. Якщо протягом року вагітність в обстежених жінок не наставала, то їм пропонували допоміжні репродуктивні технології як найефективніший метод настання вагітності.

Висновки. Запропонована патогенетична профілактика рецидиву спайкового процесу в малому тазі жінок репродуктивного віку є ефективною, може обґрунтовано використовуватися і дає змогу у 2,4 раза підвищити частоту настання вагітності в перші 6 місяців післяопераційного періоду в разі I–II стадії поширеності спайкового процесу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: трубно-перитонеальна безплідність, перитонеальні тазові спайки, профілактика спайкового процесу, вагітність.

Effectiveness of treatment of tubal-peritoneal infertility in women of reproductive age

T.G. Romanenko, P.F. Shaganov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to evaluate the effectiveness of the treatment of patients with infertility and tubo-peritoneal ruptures based on the analysis of long-term treatment results (occurrence of uterine pregnancy).

Materials and methods. 132 women with tubo-peritoneal infertility were examined, who were divided into 2 groups: the Group 1 included 68 patients before and after operative laparoscopy, who received our proposed algorithm; the Group 2 included 64 patients before and after operative laparoscopy, who received generally accepted medical and preventive measures. The condition of the operated women was monitored for 1 year: 62 patients of the Group 1 and 57 patients of the Group 2. The frequency of pregnancy after treatment for 6 months and 6–12 months was evaluated.

Results. Out of 62 women in the Group 1, 28 (45.2%) patients became pregnant within 6 months versus 11 (19.2%) in the Group 2 ($p < 0.05$), and from 6 to 12 months — 13 (20.9%) patients versus 8 (14.1%) in the Group 2 ($p < 0.05$). In 2 (3.5%) patients of the Group 2, the pregnancy was ectopic, which can be considered as a negative consequence of the treatment of adhesions and tubal-peritoneal infertility in general. If pregnancy did not occur in the examined women within a year, they were offered assisted reproductive technologies as the most effective method of pregnancy.

Conclusions. The proposed pathogenetic prevention of recurrence of adhesive process in the pelvis of women of reproductive age is effective, can be reasonably used and allows to increase the frequency of pregnancy in the first 6 months of the postoperative period by 2.4 times in case of stage I–II prevalence of adhesive process.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: tubo-peritoneal infertility, peritoneal pelvic adhesions, prevention of sebaceous process, pregnancy.

Проблема безпліддя в шлюбі, від якого в Україні страждає понад 1 млн, займає лідерські позиції та впливає на рівень народжуваності і природний приріст населення [13]. За оцінками багатьох авторів, у всьому світі 48–186 млн пар страждає на безпліддя [4,11,19,24,26]. У структурі причин жіночого безпліддя основна роль належить трубно-перитонеальному фактору, що спостерігається у 20–30% пацієнок, а за даними світових досліджень, займає провідні позиції і становить

30–85% [11,24]. Патологія маткових труб (МТ) є однією з найпоширеніших причин інфертильності жінок. Зміни труб виявляються у 35–74% хворих із безпліддям, з них у 30–70% відмічається первинне безпліддя, у 42–83% — вторинне [2,24].

Причинами виникнення трубно-перитонеального безпліддя можуть бути функціональні розлади та органічні ураження МТ [10]. Інфекції, що передаються статевим шляхом, і, як наслідок, запальні захворювання малого та-

за (60–65% — причина гінекологічних ускладнень), оперативні втручання на органах малого таза (операції на матці, її придатках, кишечнику), інвазивні діагностичні та лікувальні процедури (гістросальпінографія, вишкрібання стінок порожнини матки), ускладнення після абортів (самовільних або штучних), доброякісні пухлини малого таза, ендометріоз — усе це є причиною органічного ураження МТ та перитонеальної форми безпліддя [6,10]. Розвиток перитубарних спайок (ПТС) пов'язаний з різноманітністю пошкоджуючих факторів запальної або інтраопераційної агресії [8,14,17]. Виражений запальний процес у МТ призводить до оклюзії фібрії у місцях загибелі вільного епітелію з подальшим рубцюванням і грубих анатомічних змін труб за типом мішкоподібних запальних псевдопухлин — гідросальпінксів. Наступне відновлення МТ в подальшому практично неможливе [23].

У більшості жінок причиною оклюзійного ураження МТ є запальний процес, ініційований інфекцією, що, своєю чергою, призводить до утворення трубно-перитонеальних спайок [5,20–22]. За сучасними уявленнями, у разі ураження МТ з утворенням виражених анатомічних змін провідна роль належить змішаній мікрофлорі: епідермальному стафілококу (69,23%), золотистому стафілококу (12,50%), *Escherichia coli* (53,57%), *Proteus vulgaris* (15,38%), *Enterococcus faecalis* (65,00%) та *Streptococcus hemolyticus* (11,53%); збудникам інфекцій, що передаються статевим шляхом: *Chlamydia trachomatis* — 45,19%, *Ureaplasma urealyticum* — 47,1%, *Mycoplasma hominis* — 28,84%, *Trichomonas vaginalis* — 23,07%, *Neisseria gonorrhoeae* — 11,53%. Крім того, у 20,19% обстежених жінок виявляються гриби роду *Candida*. У 78,84% пацієнток відмічаються мікробні асоціації [21,22]. Слід зазначити, що утворення спайкового процесу обумовлене не тільки інфекціями, але й оперативними втручаннями на органах малого таза: особливо після деструктивних форм апендициту, резекції яєчників, сальпінгоектомії у зв'язку з трубною вагітністю, видалення доброякісних пухлин і кіст яєчників, реконструктивних операцій на МТ, видалення ендометріїдних гетеротопій [3]. Частота утворення спайок після гінекологічних операцій коливається в межах 55–100%, що пов'язане з безліччю факторів. У результаті чого відзначаються деструктивні зміни з подальшою запальною реакцією очеревини і тканин ураженого ор-

гана, які проявляються у збільшенні кількості перитонеальної рідини зі зміною клітинного складу, фібринолітичної активності та місцевої імунної відповіді [3,9,25]. Альтерація (механічна, термічна, хімічна та ін.) запускає механізм формування спайок. У ділянці ушкодження формується ішемія, знижується місцева фібринолітична активність. Запальна реакція після травми очеревини регулюється за участю ендогенних хімічних медіаторів з активацією систем кінінів, компонентів комплементу, простагландинів і системи згортання крові під контролем імунокомпетентних клітин. При цьому відбувається випотівання серозно-геморагічного ексудату через пошкоджену поверхню очеревини, коагуляцію білкових компонентів та утворення зрощень із фібрину між органами черевної порожнини. Якщо фібринолітична активність збережена, то протягом 1–3 днів після операції здійснюється лізис зрощень і нормальне загоєння очеревини. У разі зниження фібринолітичної активності очеревини відбувається накопичення фібробластів, неоангіоматоз і перехід у фіброзні сполучнотканинні спайки [3,7].

У 20–50% випадків перитонеальні спайки є причиною безпліддя. І це пов'язано не тільки з порушенням анатомії МТ. Доведено, що наявність параоваріальних і ПТС інгібує збільшення фолікулів [7]. Індукція супероуляції в протоколах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) зазвичай буває даремною в пацієнток із вираженими післязапальними спайками [1,15], що, імовірно, пов'язано з порушенням кровопостачання яєчників, їхньою ішемізацією та розвитком запального процесу, який замикає «хибне» коло. ПТС та інтраутеринні спайки впливають на нормальну рухливість МТ і транспортування яйцеклітини. Такі порушення призводять не тільки до безпліддя, але й до високої частоти позаматкової вагітності. При цьому безпліддя може бути пов'язане не тільки з дисфункцією МТ, але і з формуванням спайок після хірургічного лікування позаматкової вагітності [1,15].

Аналіз літератури свідчить, що в цей час ефективними в лікуванні жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя залишаються: оперативне лікування і застосування ДРТ. Але для планування сім'ї залишається актуальною та невивченою проблема оцінювання оваріального резерву та зниження фолікулярного пулу після оперативного втручання на МТ. Критерієм ефективності лікування пацієнток із

Таблиця 1

Консервативне лікування безпліддя в обстежених пацієнток, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I (n=68)	II (n=64)
Фізіотерапія	14 (20,5)	14 (21,8)
Індукція овуляції	9 (13,2)	11 (17,1)
Санаторно-курортне лікування	21 (30,8)	17 (26,5)
Застосування ДРТ	12 (17,6)	12 (18,7)
Лікування не проводилося	15 (22,1)	17 (26,6)

Примітка: * $p > 0,05$ — достовірність відмінностей відносно II групи.

Таблиця 2

Внутрішньоматкова патологія в досліджуваних пацієнток, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I (n=68)	II (n=64)
Гіперплазія ендометрія	19 (27,9)	12 (18,7)
Поліпи ендометрія	13 (19,1)	11 (17,2)
Атрофія ендометрія	4 (5,9)	7 (10,9)
Хронічний ендометрит	7 (10,3)	6 (9,3)
Норма	14 (20,5)*	18 (28,1)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність відмінностей відносно II групи.

безпліддям і спайковим процесом у малому тазі може бути тільки показник настання маткової вагітності.

Мета дослідження — оцінити ефективність лікування пацієнток із безпліддям і трубно-перитонеальними спайками на основі аналізу віддалених результатів лікування (настання маткової вагітності).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 132 жінки з трубно-перитонеальним безпліддям, яких методом випадкової вибірки поділено на дві групи: до I групи увійшли 68 пацієнток до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм; до II групи — 64 пацієнтки до і після оперативної лапароскопії, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи згідно з наказом МОЗ України від 31.12.2004 № 676 [16]. Пропонований нами алгоритм ведення пацієнток із ПТС, прооперованих лапароскопічно, описано в публікації [18]. Розроблено схему патогенетичної профілактики спайкового процесу, що передбачала введення інтраопераційно протиспайкового розсмоктувального гелю 50 мл і препарат Тіотриазолін по 1 супозиторію ректально з першої доби після операції, протягом 14 діб (кінець фази молодих зрощень у процесі утворення спайок). Проведено протягом року спостереження за відновленням репродуктивної функції прооперованих жінок.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних

програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [12].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік усіх обстежених жінок варіював у межах від 25 до 45 років ($31,4 \pm 0,2$). Усі 132 пацієнтки обох досліджуваних груп звернулися до клініки зі скаргами на безпліддя, з них 47 (35,6%) хворих — із первинним безпліддям, 85 (64,4%) жінок — із вторинним. Середня його тривалість у разі первинного безпліддя становила $4,3 \pm 0,2$ року, у разі вторинного — $4,1 \pm 0,4$ року (без достовірних відмінностей).

Аналіз анамнестичних даних показав, що 53 (77,9%) пацієнтки I групи та 47 (73,4%) пацієнток II групи раніше отримували консервативну терапію з приводу безпліддя (табл. 1), яка не привела до настання вагітності.

У ході гістероскопії частоту внутрішньоматкової патології в обох досліджуваних групах наведено в таблиці 2.

Внутрішньоматкова патологія діагностувалася в 54 (79,4%) пацієнток I групи та в 46 (71,9%) жінок II групи, тоді як нормальна гістероскопічна картина реєструвалася лише в 14 (20,5%) жінок I групи та у 18 (28,1%) пацієнток II групи ($p < 0,05$). Найчастіше виявлялися поліпи — у 13 (19,1%) і в 11 (17,2%) випадках,

Таблиця 3

Оперативне втручання в пацієнок досліджуваних груп, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I (n=68)	II (n=64)
Адгезіолізис	68 (100)	64 (100)
Сальпінгооваріолізис	37 (54,4)	39 (60,9)
Фімбріопластика	18 (26,4)	19 (29,6)
Сальпінгоектомія	6 (8,8)	7 (10,9)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність відмінностей відносно II групи.

Таблиця 4

Частота настання вагітності протягом року в обстежених пацієнок, абс. (%)

Настання вагітності	Група жінок	
	I (n=62)	II (n=57)
До 6 місяців	28 (45,2)*	11 (19,2)
6–12 місяців	13 (20,9)*	8 (14,1)
Ектопічна вагітність	–	2 (3,5)
Усього	41 (66,1)*	21 (36,8)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність відмінностей відносно II групи.

відповідно; а також гіперплазія ендометрія — у 19 (27,9%) і у 12 (18,7%) випадках, відповідно; хронічний ендометрит виявлявся в 7 (10,3%) і у 8,6 (9,3%) випадку, відповідно; атрофічні зміни ендометрія на тлі перенесених запальних захворювань — у 4 (5,9%) і в 7 (10,9%) випадках, відповідно. Отже, у майже кожній четвертій жінки з досліджуваних груп спостерігалася внутрішньоматкова патологія, що може свідчити про наявність ще і маткового фактора безпліддя.

Ендоскопічне втручання проведено з приводу різних гінекологічних захворювань у досліджуваних групах. Показаннями до оперативного лікування пацієнок I і II групи були: безпліддя — у 42 (61,7%) і у 46 (71,8%) випадках, відповідно, хронічний тазовий біль — у 26 (38,2%) і у 18 (28,1%) випадках, відповідно. Проаналізовано виконані обсяги оперативного лікування лапароскопічним доступом (табл. 3). Кількість оперативного втручання в пацієнок досліджуваних груп не відповідає загальній кількості жінок із безпліддям, оскільки в однієї пацієнтки могло бути одразу декілька варіантів оперативного втручання.

Проведений аналіз показав, що найчастіше в досліджуваних пацієнок проводилися адгезіолізис (100,0% — в обох групах) і сальпінгооваріолізис (54,4% — у I групі, 60,9% — у II групі). Частота виконання цих обсягів оперативного лікування не мала відмінностей залежно від стадії поширення спайкового процесу. Фімбріопластику проведено у 18 (26,4%) випадках у I групі та у 19 (29,6%) випадках у II групі. Сальпінгоектомію виконано тільки

за наявності спайкового процесу III–IV стадії поширеності: у 6 (8,8%) випадках у I групі і в 7 (10,9%) випадках у II групі, і тільки за письмової згоди пацієнтки на проведення такого обсягу оперативного втручання. Усіх пацієнок після сальпінгоектомії спрямовано на програми ДРТ.

Під час та в післяопераційному періоді жінки I групи (68 пацієнок) одержували запропоновану нами патогенетичну профілактику рецидиву спайкового процесу в малому тазі [18], а жінки II групи (64 пацієнтки) — загальноприйнятую профілактику згідно з наказом МОЗ України від 31.12.2004 № 676. Контрацепцію застосовували тільки протягом першого місяця після операції. За настанням вагітності спостерігали протягом року. У ході дослідження проаналізовано віддалені результати лікування пацієнок. Від аналізу частоти відновлення репродуктивної функції залежно від обсягу оперативного лікування було вирішено відмовитися (в однієї пацієнтки могло бути одразу декілька варіантів оперативного втручання, але в даному випадку не проведено необхідної рандомізації). Враховуючи, що 6 пацієнок I групи та 7 пацієнок II групи після сальпінгоектомії були спрямовані на програми ДРТ, кількість пацієнок змінилася для відновлення репродуктивної функції: у I групі їх залишилося 62 особи, а в II групі — 57 жінок (табл. 4).

Оцінено частоту настання вагітності після проведеного лікування: у період до 6 місяців і в період 6–12 місяців. З 62 жінок I групи завагітніли протягом 6 місяців 28 (45,2%) пацієнок проти 11 (19,2%) пацієнок II групи ($p < 0,05$);

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

а в період 6–12 місяців — 13 (20,9%) жінок проти 8 (14,1%) жінок, відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у 2 (3,5%) жінок II групи вагітність була позаматковою, що можна розглядати як негативний наслідок лікування спайкового процесу і трубно-перитонеального безпліддя в цілому. Якщо протягом року вагітність в обстежених жінок не наставала, їм пропонували застосування ДРТ як найефективніший метод настання вагітності. Результати цього дослідження довели, що найімовірнішим було настання маткової вагітності протягом перших 6 місяців післяопераційного періоду в обох досліджуваних групах.

У цілому аналіз даних показав, що сумарна частота настання вагітності протягом року в пацієнок I групи, які отримували запропоновану патогенетичну профілактику, становить 41 (66,1%) випадок, тоді як у II групі частота настання вагітності дорівнювала лише 21 (36,8%) випадок ($p < 0,05$). Результати засвідчили, що ймовірність настання вагітності була достовірно вищою в пацієнок I групи ($p < 0,05$), які отримували запропоновану нами патогенетичну профілактику, протягом перших 6 місяців післяопераційного періоду, тобто ефективність запропонованої патогенетичної методики становила 66% порівняно з ефективністю загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, яка дорівнювала 37%. Найменшою була частота настання маткової вагітності через 6–12 місяців після проведеного оперативного втручання, але в I групі вона була достовірно вищою порівняно з II групою.

Отримані результати співпадають із даними літератури про частоту відновлення репродуктивної функції після лапароскопічного лікування спайкового процесу в малому тазі. Проведений аналіз свідчить, що більшість досліджень щодо вивчення кореляції між стадією спайкового процесу і частотою відновлення репродуктивної функції доводять наявність такого взаємозв'язку [10,17,23]. Відомо, що в разі традиційної реабілітації у хворих після реконструктивно-пластичних операцій із трубним безпліддям знижується ефективність відновленої прохідності МТ із 75,0% до 52,0% за рахунок післяопераційних ускладнень [6,14].

Безпосередні зміни в МТ у жінок із безпліддям зводяться до повної або часткової непрохідності, що розвиваються в істмічному, інтерстиційному або ампулярному відділах, поразці м'язового шару труби і циліндричного

епітелію, до спайкових перитубарних змін. Переважне ураження МТ запальними процесами зумовлено багатьма факторами, у тому числі особливостями їхньої топографії. Часте ураження ампулярних відділів МТ описано при всіх видах сальпінгітів специфічної та неспецифічної етіології незалежно від типу інфекції і шляхів потрапляння в труби. Це обумовлено особливостями кровопостачання ампулярних відділів труб за типом венозних лакун і артеріовенозних анастомозів, а також переважанням вільного епітелію, нестійкого до ушкоджуючих агентів. Виражений запальний процес саме в цих відділах труб із наступним злипанням фімбрій у місцях загибелі вільного епітелію і рубцюванням призводить до грубих анатомічних змін труб за типом мішкуватих запальних псевдопухлин — гідросальпінксів. За сучасними уявленнями, це є захисним механізмом, який попереджає поширення інфекції в разі висхідного і низхідного сальпінгіту. У гідросальпінксах змінюється співвідношення вільного і секреторного епітелію в бік збільшення секреторних клітин, які продовжують функціонувати в умовах замкнутих гідросальпінксів. Накопичення рідини в замкнутій порожнині МТ призводить до підвищення тиску і до прогресуючої атрофії вільних клітин, збільшення кількості секреторних клітин і до ще більшого накопичення запального екссудату, що знову сприяє загибелі вільних клітин, що залишилися. За тривалого існування гідросальпінксу вільні клітини гинуть, і прогноз виліковності та відновлення функції труби наближається до нульового [3,7].

Висновки

Запропонована патогенетична профілактика рецидиву спайкового процесу в малому тазі жінок репродуктивного віку є ефективною: настання вагітності становить у I групі 41 (66,1%) випадок проти 21 (36,8%) випадку у II групі; вона може обґрунтовано використовуватися і дає змогу у 2,4 рази підвищити частоту настання вагітності протягом перших 6 місяців післяопераційного періоду в разі I–II стадії поширеності спайкового процесу.

Раннє та комплексне застосування реабілітаційних заходів на тлі оптимізації техніки виконання лапароскопічних реконструктивно-пластичних операцій у пацієнок із безпліддям трубного походження попереджує рецидив оклюзії МТ і дає змогу підвищити ефективність

лікування цього виду безпліддя. Одержані результати є підставою для широкого застосування запропонованої патогенетичної профілактики рецидиву спайкового процесу в малому тазі

жінок репродуктивного віку у практичній охороні здоров'я.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alimjanovna TN. (2021). Infertility: Causes, methods of research and treatment. *Asian Journal of Multidimensional Research*. 10 (6): 17–22.
- Bahatko OV. (2019). Yakist zhyttia patsientok iz trubno-pertonealnym bezpliddiam v protsesi likuvannia. Aktualni pytannia pediatrii akusherstva ta hinekologii. 1: 55–59. [Багачко ОВ. (2019). Якість життя пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям у процесі лікування. Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. 1: 55–59].
- Becker VM, Silver S, Seufert R, Muensterer OJ. (2019). The association of appendectomy, adhesions, tubal pathology, and female infertility. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 23 (1): 69–72.
- Borghat MV, Wynn C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*. 62: 2–10.
- Bosteels J, Weyers S, D'Hooghe TM et al. (2017, Nov 27). Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 (11): CD011110.
- Deyhoul N, Mohamaddoost T, Hosseini M. (2017). Infertility-related risk factors: a systematic review. *Int J Women's Health Reprod Sci*. 5: 24–29.
- Elgergawy AE, Elhalwagy AE, Salem HA, Dawood AS. (2021). Outcome of laparoscopic adhesiolysis in infertile patients with pelvic adhesions following cesarean delivery: a randomized clinical trial. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 50 (5): 96–101.
- Gebeh AK, Metwally M. (2019). Surgical management of tubal disease and infertility. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 29 (5): 123–128.
- Goldberg JM, Falcone T, Diamond MP. (2019). Current controversies in tubal disease, endometriosis, and pelvic adhesion. *Fertility and Sterility*. 112 (3): 417–425.
- Gomel V. (2015). The place of reconstructive tubal surgery in the era of assisted reproductive techniques. *Reproductive BioMedicine Online*. 31 (6): 722–731.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T et al. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 9 (12): e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
- Mintser OP. (2018). Statystychni metody doslidzhennia pry vykonanni naukovykh robot. *Praktychna medytsyna*. 8: 112–118. [Мінцер ОП. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина*. 8: 112–118].
- Nahorna AM, Basanets AV, Kononova IH, Medvedovska NV, Hvozdet'skyi VA. (2021). Stan zdorov'ia naselennia pratezdatnoho viku ta efektyvnist funktsionuvannia systemy okhorony zdorov'ia Ukrainy. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*. 1 (1): 32–39. [Нагорна АМ, Басанец АВ, Кононова ІГ, Медведовська НВ, Гвоздецький ВА. (2021). Стан здоров'я населення працездатного віку та ефективність функціонування системи охорони здоров'я України. *Україна. Здоров'я нації*. 1 (1): 32–39].
- Ngowa JDK, Kasia JM, Georges NT, Nkongo V, Sone C, Fongang E. (2015). Comparison of hysterosalpingograms with laparoscopy in the diagnostic of tubal factor of female infertility at the Yaoundé General Hospital, Cameroon. *Pan African Medical Journal*. 22 (1): 62–65.
- Nian L et al. (2021). Analysis of the Clinical Efficacy of Laparoscopy and Hysteroscopy in the Treatment of Tubal-Factor Infertility. *Frontiers in Medicine*. 8: 712–722.
- Normatyvni dyrektyvni pravovi dokumenty. (2006). *Klinichni protokoly nadannia medychnoi dopomohy (Akusherstvo, hinekologii, neonatologii)*. Zb. normat. dok. Uporiad. ta holov. red. V.M. Zabolotko. K.: MNIATs med. statystyky: Medinform: 292. [Нормативні директивні правові документи. (2006). *Клінічні протоколи надання медичної допомоги (Акушерство, гінекологія, неонатологія)*. Зб. нормат. док. Упоряд. та голов. ред. В.М. Заболотко. К.: МНІАЦ мед. статистики: Медінформ: 292].
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2021). Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 103 (6): e37–43.
- Romanenko TH, Shahanov PF. (2021). Profilyaktyka rozvytku perytonealnykh tazovykh zluk u zhink reprodoktyvnoho viku. *Reprodoktyvne zdorov'ia zhinky*. 5: 48–55. [Романенко ТГ, Шаганов ПФ. (2021). Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 5: 48–55].
- Segal TR, Giudice LC. (2019). Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertility and Sterility*. 112 (4): 613–621.
- Sudha G, Reddy KSN. (2013). Causes of female infertility: a cross-sectional study. *Int J Latest Res Sci Technol*. 2: 119–123.
- Templeton A. (1995). Infertility-epidemiology, aetiology and effective management. *Health Bull*. 53: 294–298.
- Trimbos-Kemper T, Trimbos B, van Hall E. (1982). Etiological factors in tubal infertility. *Fertil Steril*. 37: 384–388.
- Watrelet A, Al Naqbi M. (2023). Management of tubal factor. *Management of Infertility*. Academic Press: 71–78.
- World Health Organization (WHO). (2018). *WHO International Classification of Diseases. 11th Revision (ICD-11)*. Geneva: WHO. URL: <https://cvssystems.ca/international-classification-diseases-11th-revision-icd-11>.
- Yuan L, Jingying H, Xiujuan C, Chengying L, Xiaochen H, Xiumei X et al. (2019). Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery. *Medicine*. 98: 13.
- Zegers-Hochschild F, Dickens BM, Dughman-Manzur S. (2013). Human rights to in vitro fertilization. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 123 (1): 86–89.

Відомості про авторів:

Романенко Тамара Григорівна — д. мед. н., проф. каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7242-2494>.

Шаганов Павло Федорович — аспірант каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5828-1752>.

Стаття надійшла до редакції 07.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 618.3:611.013.8]-06-005.6:57.088.7:575.113

М.І. Ющенко, Ю.М. Дука

Оцінка генетичної схильності до виникнення плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами в I триместрі вагітності

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 12-18; doi 10.15574/PP.2023.93.12

For citation: Yushchenko MI, Duka YuM. (2023). Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 12-18. doi: 10.15574/PP.2023.93.12.

Мета — визначити наявність генетичної детермінованості з боку генів-кандидатів тромбофілії та ангіогенезу, їхню прогностичну цінність у розвитку прееклампсії (ПЕ) у жінок із ретрохоріальною гематомою (РХГ).

Матеріали та методи. Проаналізовано перебіг вагітності у 137 жінок із загрозою її невиношування віком від 20 до 47 років (I група — 60 пацієнток із РХГ, II група — 77 пацієнток без гематом). Додатково проведено дослідження поліморфізму генів тромбофілії, гена фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A -634 C>G) та гена синтази окису азоту 3 (NOS3 -786 C>T). Для оцінювання кореляційних залежностей визначено показник співвідношення водорозчинна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) / плацентарний фактор росту (PIGF) (sFlt-1/PIGF) за допомогою TRACE-technologie (BRAHSMS Kryptor).

Результати. Середній вік жінок I групи становив $31,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 30,0–32,4) року, II групи — $32,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 31,0–33,3) року ($p=0,243$ за t-критерієм). Розрахунок ризику розвитку ПЕ в жінок обох груп показав високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) і 23 (29,9%) випадках, відповідно ($p=0,044$ за χ^2). Виявлено значущі кореляційні залежності в парах: поліморфізми гена F13A1 (9 G>T) — зниження рівня PIGF ($r_s=-0,296$; $p=0,023$) і підвищення значення sFlt-1/PIGF в 32–33⁺⁶ тижні ($r_s=0,248$; $p=0,050$); гена FGB-фібриногену (455 G>A) — наявність у вагітної хронічної артеріальної гіпертензії (ХАГ) ($r_s=0,260$; $p=0,002$), підвищений ризик розвитку ПЕ в I триместрі ($r_s=0,180$; $p=0,038$); гена PAI-1 — знижений рівень sFlt-1 ($r_s=-0,331$; $p=0,010$) і sFlt-1/PIGF у 32–33⁺⁶ тижні ($r_s=-0,310$; $p=0,015$); гена ITGB3- β — наявність у вагітної ХАГ ($r_s=0,176$; $p=0,040$), збільшення sFlt-1/PIGF ($r_s=0,221$; $p=0,087$). Відзначено тенденцію до підвищення ризику розвитку ПЕ в I триместрі в носіїв поліморфізму гена VEGF-A (-634 C>G) ($r_s=0,226$; $p=0,083$). Поліморфізм гена NOS3 асоціювався з підвищенням sFlt-1 ($r_s=0,252$; $p=0,063$) і співвідношення sFlt-1/PIGF в 32–33⁺⁶ тижні ($r_s=0,239$; $p=0,079$).

Висновки. Розрахунок ризику розвитку ПЕ в жінок з РХГ свідчить про високий ризик її розвитку. Наявність поліморфізмів VEGF-A (-634 C>G) призводить до формування підвищеного ризику розвитку ПЕ та інших плацента-асоційованих ускладнень. Наявність поліморфізму гена NOS3 (-786 C>T) впливає на рівень sFlt-1, призводячи до його підвищення та зміни рівня співвідношення sFlt-1/PIGF в 32–33⁺⁶ тижні, яке свідчить про підвищений ризик розвитку пізньої ПЕ. Найкращу передбачувану цінність має поєднання вивчення не тільки клінічних даних і біохімічних параметрів, але й генетичної детермінованості.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ретрохоріальна гематома, генетичні поліморфізми, тромбофілія, ангіогенез, прееклампсія, стратифікація ризику, плацентарна дисфункція, плацентарний фактор росту, водорозчинна тирозинкіназа-1, співвідношення sFlt/PIGF.

Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy

M.I. Yushchenko, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

Purpose — to determine the presence of genetic determinism on the part of thrombophilia and angiogenesis candidate genes, their prognostic value in the development of preeclampsia (PE) in women with retrochorial hematoma (RCH).

Materials and methods. The course of pregnancy was analyzed in 137 women with the threat of miscarriage aged 20 to 47 years (the Group 1 — 60 patients with RCH, the Group 2 — 77 patients without hematoma). Additionally, polymorphisms of the thrombophilia genes, the vascular endothelial growth factor gene — A (VEGF-A-634C>G) and the nitric oxide synthase 3 gene (NOS3 -786 C>T) were studied. To assess the correlation dependencies, the water-soluble tyrosine kinase-1 (sFlt-1) / placental growth factor (PIGF) (sFlt-1/PIGF) ratio was determined using TRACE-technologie (BRAHSMS Kryptor).

Results. The average age of women in the Group 1 was $31,2 \pm 0,6$ (95% CI: 30,0–32,4) years, in the Group 2 was $32,2 \pm 0,6$ (95% CI: 31,0–33,3) years ($p=0,243$ by t-criterion). The calculation of the risk of developing PE in women of both groups established a high risk of its development in 28 (46,7%) and 23 (29,9%), respectively ($p=0,044$ by χ^2). Significant correlations in pairs were revealed: F13A1 gene polymorphism (9 G>T) — a decrease in the level of PIGF ($r_s=-0,296$; $p=0,023$) and an increase in the value of sFlt-1/PIGF at 32–33⁺⁶ weeks ($r_s=0,248$; $p=0,050$); FGB-fibrinogen gene (455 G>A) — the presence of chronic arterial hypertension (CAH) in a pregnant woman ($r_s=0,260$, $p=0,002$), an increased risk of developing PE in the trimester I ($r_s=0,180$; $p=0,038$); PAI-1 gene — reduced level of sFlt-1 ($r_s=-0,331$; $p=0,010$) and sFlt-1/PIGF at 32–33⁺⁶ weeks ($r_s=-0,310$; $p=0,015$); ITGB3- β gene — the presence of CAH in a pregnant woman ($r_s=0,176$; $p=0,040$), an increase in sFlt-1/PIGF ($r_s=0,221$; $p=0,087$). There was a trend towards an increased risk of developing PE in the first trimester in carriers of the VEGF-A

gene polymorphism (-634 C>G) ($r_s=0.226$; $p=0.083$). NOS3 gene polymorphism was associated with increased sFlt-1 ($r_s=0.252$; $p=0.063$) and sFlt-1/PlGF ratio at 32–33⁺⁶ weeks ($r_s=0.239$; $p=0.079$).

Conclusions. Calculation of the risk of developing PE in women with RCH found a high risk of its development. The presence of VEGF-A polymorphism (-634 C>G) leads to an increased risk of developing PE and other placenta-associated complications. The presence of the NOS3 gene polymorphism (-786 C>T) affects the level of sFlt-1, leading to its increase and a change in the level of the sFlt-1/PlGF ratio at 32–33⁺⁶ weeks, which indicates an increased risk of developing late PE. The best predictor value has a combination of studying not only clinical data and biochemical parameters, but also genetic determinism.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: retrochorial hematoma, genetic polymorphisms, thrombophilia, angiogenesis, pre-eclampsia, risk stratification, placental dysfunction, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt/PlGF ratio.

Вступ

Формування ретрохоріальної гематоми (РХГ) у I триместрі вагітності, навіть за успішного лікування цієї патології, призводить до підвищеного ризику формування плацентарної дисфункції. Наявність РХГ підвищує ризик викидня, мертвородження, відшарування плаценти та передчасних пологів майже до 50%. У разі збереження вагітності в цих жінок спостерігається вищий ризик розвитку материнських і неонатальних ускладнень, насамперед таких, як прееклампсія (ПЕ) і синдром затримки росту плода (ЗРП). Неповна інвазія трофобласта веде до зміни плацентарного ангиогенезу і відіграє значну роль у формуванні ПЕ, частота якої не має тенденції до зниження, незважаючи на запропоновані методи профілактики і багаторазові спроби підбирання терапії.

Протягом останніх 20 років учені різних країн світу шукають генетичну обумовленість розвитку ПЕ. Хоча сама по собі генетична модель розвитку ПЕ руйнує класичну дво- або триступеневу, перетворюючи її на чотири- і шестиступінчасту модель. Саме в таких моделях основну роль розвитку ПЕ відіграють генетичні та імунні фактори. Сімейний анамнез і гіпертонічні розлади підвищують ризик розвитку ПЕ, маючи на увазі, що генетичні компоненти також змінюють рівень ризику ПЕ.

Прееклампсія є полігенним розладом, і хоча жодний генетичний варіант не вважається відповідальним для всіх випадків ПЕ, окремі локуси, фактори навколишнього середовища і епістаз є компонентами, якими не слід нехтувати. У цьому сенсі оцінка генетичних варіантів ризику ПЕ мала б велике значення для формування груп ризику і поліпшення спостереження за вагітними жінками на амбулаторному етапі [2,3,5,9].

Мета дослідження — визначити наявність генетичної детермінованості з боку генів-кан-

дидатів тромбофілії та ангиогенезу, їхню прогностичну цінність у розвитку ПЕ в жінок із РХГ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету: «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0120U101467, термін виконання — 2020–2023 рр.). Дисертаційну роботу виконано відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, з використанням системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, визначеною окресленою метою й конкретними завданнями. Обстеження вагітних жінок було повністю добровільним, можливість проведення якого виконано згідно з вимогами біомедичного комітету Дніпровського державного медичного університету та з дотриманням основних положень протоколів Наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 15.07.2011 № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» і від 03.11.2008 № 624 «Невиношування вагітності». Дослідження проведено протягом 2020–2021 рр.

Для досягнення поставленої мети роботи на базі відділення медицини плода КЗ «Дніпропетровський обласний центр зі стаціонаром «Дніпропетровської обласної ради» (нині — КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я») відібрано 137 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 47 років на підставі наявності в них симптомів загрози переривання вагітності, регламентованих

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наказом МОЗ України від 03.11.2008 № 624 «Невиношування вагітності». Пацієнток поділено на групи проспективного дослідження. Клінічну I групу (група з підтвердженою РХГ) становили 60 жінок, середній вік яких дорівнював $31,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 30,0–32,4) року; II групу (загроза невиношування без РХГ) – 77 пацієнток віком $32,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 31,0–33,3) року. Обидві групи були статистично зіставними за віком жінок ($p=0,243$ за t -критерієм). Обсяг гематоми (Vг) у пацієнток I групи в 19 (31,7%) випадках перебільшував 30% хоріона, у 41 (68,3%) жінки коливався в межах 10–15%.

Окрім досліджень, регламентованих вищезазначеними наказами МОЗ України № 417 і № 624, у розширеному обсязі, за індивідуальною згодою жінки, проведено дослідження 8 генетичних варіантів поліморфізму генів тромбофілії. Окрім того, у 37 (61,7%) і 26 (33,8%) жінок відповідно I і II груп визначено поліморфізм двох генів, що відповідають за ангиогенез (ген фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A -634C>G) та мутація-1 синтази окису азоту 3 (NOS3 -786 C>T)) методом полімеразно-ланцюгової реакції з використанням комплекту реагентів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех». Геномну ДНК виділено з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров» (НПФ «Літех»). Для зручності розрахунків кожний геном – гомозигота за алеллю 1 (нормальна гомозигота), гетерозигота і гомозигота за алеллю 2 (патологічна гомозигота) – кодували цифрами 0, 1, 2, відповідно.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проведено на сканері «Samsung Hera I 10» із застосуванням датчиків 3,5 Мгц і 7,5 Мгц. Під час проведення УЗД обов'язковим було виконання доплерометрії маткових артерій із визначенням їхніх пульсаційних індексів (ПІ). У дослідженні використано модель ASPRE, в основі якої лежить програма комбінованого скринінгу в першому триместрі з визначенням біохімічних пренатальних маркерів (плацентарний фактор росту (PlGF і/або протеїн, асоційований із вагітністю-А (PAPP-A)), а також із розрахунком перинатального ризику ПЕ за допомогою калькулятора Fetal medicine foundation (FMF) «Preeclampsia risk assessment first and second trimester». Крім того, для оцінювання кореляційних залежностей між генетичною детермінованістю та рівнем продукції PlGF у терміні гестації 19–23⁺⁶ тижні і 32–33⁺⁶ тижні визначено співвідношення водорозчинна тирозинкіназа-1

(sFlt-1) / PlGF (sFlt-1/PlGF) за допомогою TRACE-technologie (BRAHMS Kryptor).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм «Statistica v.6.1» (серійний номер AGAR909E415822FA). Для опису і порівняння статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом (перевірка за критерієм Шапіро–Уїлка), використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ), t -критерій Стьюдента для незв'язаних вибірок з урахуванням однорідності дисперсій (критерій Фішера); при аномальному законі розподілу даних – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (25%; 75%) та U -критерій Манна–Уїтні (U). Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між категоріальними ознаками оцінено за коефіцієнтом кореляції Крамера (r_v), для кількісних ознак і змішаних випадків – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r_s). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято $\leq 0,05$, при $p < 0,10$ визначено тенденцію.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював $6,1 \pm 0,55$ (95% ДІ: 5,0–7,2) тижня в I групі та $7,2 \pm 0,61$ (95% ДІ: 6,0–8,4) тижня у II групі ($p=0,192$ за t -критерієм), тобто групи були статистично порівнянними за цими показниками ($p > 0,05$).

Не виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 3 (2; 3) вагітності у I групі проти 2 (1; 4) вагітності у II групі ($p=0,616$ за U -критерієм); так і за паритетом майбутніх пологів – 0 (0; 1) проти 0 (0; 1) відповідно за групами ($p=0,214$ за U).

Переривання вагітності до 12 тижнів в анамнезі мали 33 (55,0%) пацієнтки в групі I та 43 (55,8%) – у II групі ($p=0,921$ за χ^2), з них по типу missed – 16 (26,7%) і 28 (36,3%) жінок відповідно по групах; по типу повного мимовільного викидня до 5 тижнів – 17 (28,3%) і 15 (19,5%) жінок. Втрати попередніх вагітностей в терміні гестації після 12 тижнів до 21 тижня⁺⁶ відмічалися у 3 (5,0%) вагітних у I групі та 11 (14,3%) – у II групі ($p=0,075$ за χ^2). Антенатальна загибель плода, обумовлена хронічною плацентарною дисфункцією, спостерігалася в 6 (10,0%) жінок у I групі в 36–39 тижнів гестації.

Таблиця 1

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n=60)	II група (n=77)	Між групами
F ₂ -протромбін (фактор II згортання)	F2: 20210 G>A	0	58 (96,7)	73 (94,8)	$p_{\chi^2}=0,663$; $r_v=0,077$
		1	2 (3,3)	3 (3,9)	
		2	–	1 (1,3)	
F ₅ -Лейден (фактор V згортання)	F5: 1691 G>A	0	58 (96,7)	73 (94,8)	$p_{\chi^2}=0,294$; $r_v=0,134$
		1	1 (1,7)	4 (5,2)	
		2	1 (1,7)	–	
F ₇ (фактор VII згортання)	F7: 10976 G>A	0	48 (80,0)	61 (79,2)	$p_{\chi^2}=0,911$; $r_v=0,010$
		1	12 (20,0)	16 (20,8)	
		2	–	–	
F _{13A1} (фактор XIII згортання)	F _{13A1} : 9 G>T	0	36 (60,0)	52 (67,5)	$p_{\chi^2}=0,222$; $r_v=0,148$
		1	20 (33,3)	24 (31,2)	
		2	4 (6,7)	1 (1,3)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	0	30 (50,0)	37 (48,0)	$p_{\chi^2}=0,864$; $r_v=0,046$
		1	28 (46,7)	36 (46,8)	
		2	2 (3,3)	4 (5,2)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	0	11 (18,3)	17 (22,1)	$p_{\chi^2}=0,477$; $r_v=0,104$
		1	28 (46,7)	28 (36,4)	
		2	21 (35,0)	32 (41,5)	
ITGA2- α_2 інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2- α_2 : 807 C>T	0	52 (86,7)*	55 (71,4)*	$p_{\chi^2}=0,074$; $r_v=0,195$
		1	8 (13,3)	20 (26,0)	
		2	–	2 (2,6)	
ITGB3- β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3- β : 1565 T>C	0	40 (66,7)	47 (61,0)	$p_{\chi^2}=0,193$; $r_v=0,155$
		1	20 (33,3)	26 (33,8)	
		2	–	4 (5,2)	

Примітки: p_{χ^2} — рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ; r_v — коефіцієнт кореляції Крамера;

* — $p < 0,05$ між показниками за критерієм χ^2 .

ції та 4 (5,2%) — у II групі в терміні 34–37 тижнів ($p=0,283$ за χ^2). У I групі ПЕ середнього ступеня відмічалася в анамнезі в 1 (1,7%) випадку та в 2 (2,6%) випадках — тяжкого ступеня. У II клінічній групі ПЕ середнього ступеня зустрічалася в анамнезі у 2 (2,6%) випадках. ЗРП при попередній вагітності виявлялася в 5 (8,3%) випадках у I групі проти 3 (3,9%) — у II групі ($p=0,272$ за χ^2).

Вагітність настала з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у 9 (15,0%) жінок у I групі та у 20 (26,0%) — у II групі ($p=0,119$ за χ^2).

Середній рівень PAPP-A становив 1,04 (0,69; 1,56) МоМ і 0,96 (0,63; 1,40) МоМ відповідно по групах ($p=0,292$ за U). Значення PAPP-A $< 0,45$ МоМ виявлялося у 3 (5,0%) пацієнток у I групі, причому в 1 (1,7%) випадку йшлося про зниження рівня до 0,15 МоМ. У II групі подібне зниження спостерігалось у 6 (7,8%) пацієнток ($p=0,513$ за χ^2). Рівень PlGF в 11 тижнів гестації становив 0,73 (0,56; 0,93) МоМ і 0,75 (0,60; 1,03) МоМ відповідно

у I і II групах без достовірних відмінностей між показниками ($p=0,279$ за U). Водночас після розрахунку ризику розвитку ПЕ в жінок тематичних груп відмічався високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок у I групі проти 23 (29,9%) — у II групі ($p=0,044$ за χ^2). Це свідчило на користь того, що виникнення РХГ на етапі ранньої плаценталії підвищує ризики розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею.

Результати дослідження поліморфізму генів тромбофілії наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, мутації в генах F₂-протромбін (20210 G>A) і F₅-Лейден (1691 G>A) у досліджених жінок відмічалася менше ніж у 5% випадків (по 6 із 137 випадків — 4,4%), незалежно від клінічної групи ($p > 0,05$ між групами). Водночас із такими мутаціями асоціювався низький ризик розвитку ПЕ — $r_s = -0,212$; $p = 0,014$ і $r_s = -0,188$; $p = 0,030$, відповідно. Отримані нами дані відрізняються від результатів робіт інших авторів [8]. Цей факт можна пояснити малою кількістю виявлення випадків полімор-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

фізму в жінок тематичних груп, а також фактом досить позитивних наслідків вагітностей у цих жінок на тлі індивідуалізації лікувального протоколу в цих пацієнток.

Гетерозиготний поліморфізм гена тромбофілії F₇ (10976 G>A) спостерігався у 12 (20,0%) і 16 (20,8%) жінок у I і II групах (p=0,911 за χ^2), який прямо корелював з випадками раннього (до 12 тижнів) переривання вагітності — $r_s=0,272$; p=0,001.

Аналіз поліморфізму гена F_{13A1} (9 G>T) виявив гетерозиготні мутації в третини вагітних у I (33,2%) і II (31,2%) групах, гомозиготні за алеллю 2 — у 6,7% і 1,3% випадків, без достовірних відмінностей між групами (p=0,222 за χ^2). Проте в носіїв поліморфізму цього гена відзначалося зниження рівня плацентарного фактора росту ($r_s=-0,296$; p=0,023) з відповідним підвищенням значень співвідношення sFlt-1/PlGF у терміні гестації 32–33⁺⁶ тижні ($r_s=0,248$; p=0,050).

Нами не виявлено статистично значущої залежності мутацій у гені FGB-фібриногену (455 G>A) від наявності у вагітних жінок РХГ: гетерозиготні поліморфізми і патологічні гомозиготи визначено в половині жінок груп дослідження (50,0% і 52,0%) за p=0,864. Водночас цей генетичний поліморфізм достовірно асоціювався з втратами вагітності в ранні терміни ($r_s=0,194$; p=0,023), невдачами запліднення з використанням ДРТ ($r_s=0,170$; p=0,047), підвищеним індексом маси тіла ($r_s=0,171$; p=0,045), а також з наявністю у вагітної хронічної артеріальної гіпертензії ($r_s=0,260$; p=0,002) і, відповідно, з підвищеним ризиком розвитку ПЕ в I триместрі ($r_s=0,180$; p=0,038).

Виявлені поліморфізми гена Серпін-1 (PAI-1) — антагоніста тканинного активатора плазміногену, корелювали з невиношуванням вагітності в анамнезі ($r_s=0,181$; p=0,034), підвищеним рівнем вільного естріолу (нг/мл) у II триместрі ($r_s=0,208$; p=0,017), але зі зниженим рівнем sFlt-1 ($r_s=-0,331$; p=0,010) і співвідношення sFlt-1/PlGF у терміні 32–33⁺⁶ тижні гестації ($r_s=-0,310$; p=0,015), що співпадало з результатами наукових досліджень [1] і свідчило на користь того, що наявність поліморфізму гена PAI-1 впливає на виникнення саме втрат вагітності в I триместрі та на етапі передімплантаційних втрат, але не призводить до підвищення ризиків розвитку плацента-асоційованих ускладнень.

Поліморфізми гена ITGA2- χ^2 інтегрин (807 C>T), які свідчать про генетичну схиль-

ність до раннього тромбоемболізму, частіше відмічалися у вагітних II клінічної групи — 22 (28,6%) проти 8 (13,3%) випадків у I групі (p=0,032 за χ^2). Виявлені поліморфізми асоціювалися з попередніми невдачами ДРТ ($r_s=0,223$; p=0,009) і віком вагітної ($r_s=0,168$; p=0,050).

Дослідження генетичних поліморфізмів гена ITGB3- β — тромбоцитарного рецептора фібриногену, не виявило статистично значущих відмінностей між виділеними клінічними групами (p=0,193 за χ^2): гетерозиготні поліморфізми і патологічні гомозиготи визначалися у 20 (33,3%) вагітних у I групі і 30 (39,0%) жінок у II групі. Подібні мутації свідчать про генетичну схильність до переривання вагітності в ранні терміни ($r_s=0,173$; p=0,043). Крім того, встановлено кореляцію між поліморфізмом гена ITGB3- β і наявністю у вагітної хронічної артеріальної гіпертензії ($r_s=0,176$; p=0,040) і тенденцію до зниження показника PlGF в 32–33⁺⁶ тижні вагітності ($r_s=-0,231$; p=0,079) і відповідного збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF ($r_s=0,221$; p=0,087). Ці дані є досить цікавими для дослідження в подальшому. Адже саме поліморфізми цього гена призводять до генетично обумовленої аспіринорезистентності. Наявність цих поліморфізмів повинна бути врахована в разі призначення, за необхідності, ацетилсаліцилової кислоти в різних дозуваннях для попередження виникнення гіпертензивних розладів під час вагітності. Отримані нами дані ще раз доводять необхідність персоналізованого підходу до розроблення протоколу профілактики та лікування вагітних жінок із ризиком розвитку ПЕ.

Плацентарний кровообіг є динамічною мережею кровоносних судин, яка під час вагітності змінюється відповідно до потреб плода, що росте. Плацентарний ангиогенез (процес утворення нових кровоносних судин в органі або тканині, у процесі якого відбувається реорганізація капілярної мережі) ретельно регулюється шляхом балансу між проангіогенними та антиангіогенними факторами, які можуть виступати як біомаркери розвитку плацента-асоційованих ускладнень. Порушення кровопостачання та харчування призводить до ішемії плаценти, що сприяє вивільненню різних факторів плаценти і про- та антиангіогенних факторів [3–5].

Проангіогенні фактори представлені VEGF і PlGF, які стимулюють зростання судин і беруть участь у формуванні плацентарного кровообігу.

Родина VEGF відіграє ключову роль під час перебігу нормальної вагітності, має своє зна-

Таблиця 2

Характеристика виявлених поліморфізмів генів ангіогенезу, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n=37)	II група (n=26)	Між групами
Ген фактора росту ендотелію судин А	VEGF-A (-634 C>G)	0	4 (10,8)	1 (3,9)	$p_{\chi^2}=0,532$; $r_v=0,142$
		1	14 (37,8)	9 (34,6)	
		2	19 (51,4)	16 (61,5)	
Мутація 1 синтази окису азоту 3	NOS3 (-786 C>T)	0	12 (32,4)	11 (42,3)	$p_{\chi^2}=0,713$; $r_v=0,104$
		1	19 (51,4)	11 (42,3)	
		2	6 (16,2)	4 (15,4)	

Примітки: p_{χ^2} — рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ; r_v — коефіцієнт кореляції Крамера.

чення в розвитку ускладнень вагітності, а також складається з п'яти родинних білків: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E та PlGF. VEGF — це багатофункціональний цитокін, який відіграє ключову роль в ангіогенезі *in vivo*.

У гені VEGF є декілька поліморфізмів, пов'язаних із виробленням цього білка. Під час нашого наукового дослідження вивчали поліморфізм у гені VEGF-A (-634 C>G) [6,7,10]. Враховуючи, що ендотеліальна дисфункція часто асоціюється зі зниженням біодоступності оксиду азоту (NO) через зменшення синтезу або посилення його деградації, додатково визначали поліморфізм синтази окису азоту 3 (NOS3).

Результати дослідження поліморфізму генів ангіогенезу наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, нормальні гомозиготи гену VEGF-A (-634 C>G) мали лише 4 (10,8%) вагітні в I групі і 1 (3,9%) жінка в II групі, гетерозиготні поліморфізми — 14 (37,8%) і 9 (34,6%) вагітних відповідно, патологічні гомозиготи — 19 (51,4%) і 16 (61,5%) жінок відповідно (між групами $p=0,532$ за χ^2). Відзначалася тенденція до підвищення ризику розвитку ПЕ в I триместрі в носіїв поліморфізму цього гену ($r_s=0,226$, $p=0,083$). Отримані дані опосередковано можуть вказувати на те, що в цих пацієнток відбувається неповне ремодулювання спіральних артерій через недостатність ангіогенних факторів. Адже наявність нормальної алелі -634 C>G пов'язана з вищим продукуванням VEGF-A, а це, своєю чергою, створює належний плацдарм для достатнього видалення м'язових оболонок на дистальних відділах спіральних артерій, їх розширення та зменшення швидкості кровоплину в них. Таким чином, наявність поліморфізмів -634 C>G у пацієнток свідчить про генетично детерміновані ризики розвитку ПЕ та інших плацента-асоційованих ускладнень на тлі генетично обумовленого зменшення продукції ангіогенних факторів.

Поліморфізми гену NOS3 (-786 C>T) відмічалися у 67,6% і 57,7% вагітних відповідно у I і II групах та чітко асоціювалися з втратами під час чинної вагітності ($r_s=0,386$; $p=0,002$). Так, 4 із 6 втрат вагітності (по 2 випадки переривання вагітності до 12 тижнів і в термін гестації від 12 до 22 тижня) відбулися в жінок із патологічною гомозиготою гену NOS3, ще 2 випадки (викидень у терміні 19 тижнів у пацієнтки з великою РХГ тривалістю з 7 до 18 тижнів вагітності, антенатальна загибель плода) спостерігалися в жінок з гетерозиготними поліморфізмами. З поліморфізмом гену пов'язаний підвищений рівень sFlt-1 ($r_s=0,252$; $p=0,063$) і показник співвідношення sFlt-1/PlGF в 32–33⁺⁶ тижні вагітності ($r_s=0,239$; $p=0,079$).

Слід зазначити, що початковий тригерний механізм, що змінює експресію ангіогенних факторів, залишається нез'ясованим. Подальші дослідження зможуть повніше пояснити взаємозв'язок між про- і протиангіогенними факторами, формуванням плацентарної судинної системи та материнськими симптомами ПЕ. Можливо, вивчення генетичних поліморфізмів, що кодують ці ангіогенні білки, взаємозв'язку між різними їхніми варіантами та рівнем сироваткового маркера дасть змогу довести необхідність вивчення генетичної схильності на етапі планування вагітності, щоб мати змогу заздалегідь профілакувати ускладнення шляхом розроблення методу їхньої вторинної профілактики.

На сьогодні пошук найкращих за своєю передбачуваною цінністю біомаркерів ПЕ триває, залишаючись однією з головних тенденцій наукових досліджень в акушерстві та гінекології з огляду на тяжкість цього ускладнення вагітності.

Висновки

Розрахунок ризику розвитку ПЕ в жінок із РХГ показує високий ризик її розвитку, що дово-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дять, що виникнення РХГ на етапі ранньої плаценталії підвищує ризики розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних з нею.

Наявність поліморфізмів VEGF-A (-634 C>G) у пацієток призводить до формування генетично детермінованого ризику розвитку ПЕ та інших плацента-асоційованих ускладнень на тлі зменшення продукування ангіогенних факторів.

Отримані дані свідчать про вплив наявності поліморфізму гена NOS3 (-786 C>T) на рівень

sFlt-1, зокрема, призводить до його підвищеного рівня та зміни рівня співвідношення sFlt-1/PlGF в 32–33⁺⁶ тижні вагітності, що свідчить про підвищений ризик розвитку пізньої ПЕ.

Результати отриманих досліджень свідчать, що найкращу передбачувану цінність має поєднання вивчення не тільки клінічних даних і біохімічних параметрів, але й генетичної детермінованості.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Agersnap I, Nissen PH, Hvas A-M. (2022). The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) in Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 48 (5): 607–624. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742082>.
2. Bonnans C, Chou J, Werb Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 15 (12): 786–801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>.
3. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. (2019). Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 221 (5): 437–456. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>.
4. Cardenas-Mondragon MG, Vallejo-Flores G, Delgado-Dominguez J, Romero-Arauz JF, Gomez-Delgado A, Aguilar-Madrid G et al. (2014). Preeclampsia is associated with lower production of vascular endothelial growth factor by peripheral blood mononuclear cells. *Archives of medical research*. 45 (7): 561–569. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.10.004>.
5. Carter AM, Enders AC, Pijnenborg R. (2015). The role of invasive trophoblast in implantation and placentation of primates. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 370 (1663): 20140070. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0070>.
6. Gannoun MBA, Al-Madhi SA, Zitouni H, Raguema N, Meddeb S et al. (2017). Vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and haplotypes in pre-eclampsia: A case-control study. *Cytokine*. 97: 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.010>
7. Hamid HM, Abdalla SE, Sidig M, Adam I, Hamdan HZ. (2020). Association of VEGFA and IL1 β gene polymorphisms with preeclampsia in Sudanese women. *Molecular genetics & genomic medicine*. 8 (3): e1119. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1119>.
8. Loskutova TO, Demchenko TV, Kryachkova NV. (2020). Gene polymorphism of blood coagulation factors and endothelial dysfunction in early and late preeclampsia. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 25 (2): 66–71.
9. Ozkaya E, Altay M, Gelişen O. (2011). Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 31 (3): 210–212. <https://doi.org/10.3109/01443615.2010.545899>.
10. Papazoglou D, Galazios G, Koukourakis MI, Panagopoulos I, Kontomanolis EN, Papatheodorou K, Maltezos E. (2004). Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia. *Molecular human reproduction*. 10 (5): 321–324. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah048>.

Відомості про авторів:

Ющенко Максим Ігорович — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

Дука Юлія Михайлівна — д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2023 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 618.177-089.888.11:618.3/7-022.8:613.88

О.І. Кротік

Клінічний перебіг вагітності та пологів після допоміжних репродуктивних технологій на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 19-25; doi 10.15574/PP.2023.93.19

For citation: Krotik OI. (2023). Clinical course of pregnancy and delivery after assisted reproductive technologies in the background of sexually transmitted infections. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 19-25. doi: 10.15574/PP.2023.93.19.

Мета — виявити особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду в пацієнток після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі.

Матеріали та методи. 132 жінкам із безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі проведено стандартну підготовку до програми ДРТ, із них у 55 жінок програма ДРТ завершилася вагітністю, які увійшли до основної групи. Контрольну групу становили 30 вагітних без періоду безплідності, які завагітнали самостійно. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0».

Результати. Вагітність і пологи в жінок після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі перебігає з достовірно високою частотою таких ускладнень: загроза переривання вагітності — 9 (16,4%); репродуктивні втрати в I половині вагітності — 10 (18,2%); носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в I половині вагітності — у всіх жінок; ранній розвиток преєклампсії — 6 (13,3%); плацентарна дисфункція — 26 (57,8%); синдром затримки розвитку плода — 17 (37,8%); дистрес плода — 10 (22,2%), передчасні пологи — 12 (26,7%); висока частота кесаревого розтину — 40 (88,9%).

Висновки. Отримані результати свідчать про актуальність розроблення, впровадження та застосування удосконаленого алгоритму прегравідарної підготовки в жінок з ІПСШ в анамнезі перед програмою ДРТ, що, на нашу думку, може мати позитивний вплив на акушерські наслідки розродження цих жінок.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, допоміжні репродуктивні технології, перебіг вагітності, перебіг пологів.

Clinical course of pregnancy and delivery after assisted reproductive technologies in the background of sexually transmitted infections

O.I. Krotik

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to reveal the features of the course of the disease, childbirth, and the postpartum period in patients after assisted reproductive technologies (ART) against the background of sexually transmitted infections in the anamnesis.

Materials and methods. 132 women with infertility on the background of sexually transmitted infections (STIs) in the anamnesis standard preparation for the ART program was carried out, of which 55 women completed the ART program with pregnancy and were included in the main group. The control group is 30 pregnant women without a period of infertility who became pregnant on their own. Statistical processing of research results was carried out using standard programs Microsoft Excel 5.0 and Statistica 8.

Results. Pregnancy and childbirth in women after ART with a history of STIs occurs with a significantly high frequency of the following complications: threat of termination of pregnancy — 9 (16.4%); reproductive losses in the first half of pregnancy — 10 (18.2%); carrier of chronic viral and bacterial infection in the first half of pregnancy — in all women; early development of preeclampsia — 6 (13.3%); placental dysfunction — 26 (57.8%); fetal growth retardation syndrome — 17 (37.8%); fetal distress — 10 (22.2%); premature birth — 12 (26.7%); and high frequency of caesarean section — 40 (88.9%).

Conclusions. The obtained results indicate that the development, implementation and application of an improved algorithm of pre-gravid preparation in women with a history of STIs before the ART program is relevant, which, in our opinion, can have a positive effect on the obstetric consequences of the delivery of these women.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: sexually transmitted infections, assisted reproductive technologies, course of pregnancy, course of childbirth.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення в репродуктології, відсоток ускладнень під час вагітностей, що настали внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), залишається досить високим [15,22,23]. У результаті активного втручання в репродукцію виникають нові реалії акушерства: значно збіль-

шується кількість дітей зі зниженою та екстремально низькою масою тіла внаслідок передчасних пологів, зростає частота кесаревого розтину, нефізіологічного перебігу вагітностей і пологів [7,20]. Так, $\frac{2}{3}$ таких вагітностей перебігають із загрозою переривання, а кожна друга закінчується спонтанним абортom у першій половині [5].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ускладнення на ранніх термінах вагітності після ДРТ також включають позаматкову вагітність, аномальний розвиток плода та хромосомні аберації [1,3]. За даними різних авторів, у разі настання вагітності після ДРТ число спостережень прееклампсії досягає 40%, плацентарної недостатності – 70%, затримки розвитку плода (ЗРП) – 30% [10].

Встановлено, що запліднення *in vitro* на 60% підвищує ризик гестозу, особливо в I триместрі, що пов'язано з набагато вищим ризиком короткострокової/довгострокової материнської, перинатальної захворюваності та смертності [6,17], а також малої для гестаційного віку ваги плода [16,19]. Крім того, вагітність у результаті ДРТ має 5-кратний ризик відшарування плаценти [18,27]. Висока частота невиношування вагітності після застосування ДРТ істотно знижує загальну ефективність лікування безпліддя [11,21].

Ефективність методів ДРТ у лікуванні різних форм безпліддя коливається в межах 35–42%. При цьому близько третини усіх вагітностей перериваються на ранніх термінах, а безпліддя або субфертильність вважається незалежним фактором ризику акушерських ускладнень і несприятливих перинатальних наслідків [12,14].

Лікування безплідності шляхом ДРТ супроводжується загрозою переривання вагітності (48,8%), передчасних пологів (56,0%), плацентарною дисфункцією (41,5%), передчасним розривом навколоплідних оболонок (41,5%), при цьому кожна друга (58,5%) жінка має поєднання кількох ускладнень і неодноразово перебуває на стаціонарному лікуванні (53,7%). Питомо вага оперативного розродження становить 90%, з них у 16,2% випадків пологи ускладнені кровотечею. Кількість передчасних пологів становить 17,1%, при цьому перинатальні втрати дорівнюють 11,3%. Серед доношених новонароджених гіпотрофію I ст. мають 21,3% дітей, гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи – 17%. Тобто вагітність, пологи і післяпологовий період у жінок з ожирінням перебігають зі значною частотою ускладнень, переважно поєднаних [26].

Стимуляція яєчників і введення прогестерону в лютеїновій фазі циклу модифікує мікробіоту вагіни та ендометрія жінок, які перебувають на заплідненні *in vitro* з перенесенням свіжого ембріона. Лактобактерії є найпоширенішими мікроорганізмами у вагінальних зразках. Спостерігається збільшення патогенних видів:

Prevotella (3,4±9,5 проти 4,7±7,4%, відповідно) та *Escherichia coli-Shigella spp.* (0,7±1,5 проти 5,8±12,05, відповідно). Подібні зміни відмічаються в піхві пацієнок, при чому в ендометрії після ДРТ нестабільність мікробіоти більш виражена. Отримані авторами дані свідчать, що запліднення *in vitro* суттєво змінює склад мікробіоти піхви та ендометрія, що може вплинути як на сприйнятливості ендометрія, так і на плацентацію, а це є ще однією причиною для підтримки стратегії запліднення *in vitro* замороженими ембріонами (FET) [4]. Інші автори теж вважають вагінальний мікробіом предиктором результату ДРТ [2].

Однією з провідних причин несприятливого перебігу вагітності після ДРТ є інфекційна патологія, особливо вірусні інфекції, що зумовлюють значний спектр антенатальної патології: інфекційних захворювань плода, вад розвитку плода, мертвонародженості, передчасних пологів, розвитку плацентарної недостатності, ЗРП [8,9,24,25].

Отже, перебіг гестації в жінок після ДРТ характеризується високим ризиком, з превалюванням загрози переривання вагітності і передчасних пологів, хронічної плацентарної недостатності, високої частоти виникнення прееклампсії, ЗРП. Ускладнений перебіг вагітності після ДРТ зумовлений нефізіологічним гормональним навантаженням у зв'язку зі стимуляцією суперовуляції, багатопліддям, активацією вірусно-бактеріальної інфекції, плацентарної недостатності унаслідок недостатньої інвазії трофобласта і міграції клітин цитотрофобласта. При цьому за умови ретельного дослідження факторів ризику несприятливих результатів індукованих вагітностей і індивідуального спостереження можна досягнути високої частоти ефективних результатів.

Мета дослідження – виявити особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду в пацієнок після ДРТ на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

132 жінкам із безплідністю на тлі ІПСШ в анамнезі проведено стандартну підготовку до програми ДРТ, із них у 55 жінок програма ДРТ завершилася вагітністю, які увійшли до основної групи (ОГ) й одержували загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи. Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності

виконано відповідно до рекомендацій та наказів Міністерства охорони здоров'я України для терапії у вагітних ОГ: застосовано гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, седативні препарати, засоби токолітичної дії, вазоактивні препарати і, за показаннями, антибактеріальні та противірусні лікарські засоби. До контрольної групи (КГ) залучено 30 вагітних без періоду безплідності, які завагітніли самостійно.

Усіх вагітних обстежено за запропонованою нами схемою. Жінкам протягом вагітності здійснено загальноприйнятні методи медикаментозної корекції. У цьому дослідженні наведено основні особливості клінічної характеристики обстежуваного контингенту жінок та дотримано принципу рандомізації. Під час формування груп виключено спадкову, гостру інфекційну, анатомічну і тяжку соматичну патологію разом з наявністю ізосенсибілізації за системами АВО і Rh, як самостійних факторів ускладнення гестаційного періоду. Усіх жінок проконсультувано суміжними спеціалістами: терапевтом, ендокринологом, інфекціоністом, нефрологом.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [13].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час оцінювання гестаційних ускладнень І половини вагітності встановлено, що перше

місце посіла загроза переривання вагітності — у 9 (16,4%) жінок ОГ проти 2 (6,6%) вагітних КГ ($p < 0,05$). Діагноз загрози переривання вагітності підтверджено суб'єктивними ознаками, клінічною картиною (больовий синдром, наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів), даними зовнішнього і внутрішнього акушерського дослідження і ультразвукового дослідження (УЗД). Звертає на себе увагу висока частота стійкої, рецидивної впродовж усієї вагітності загрози переривання в жінок ОГ ($p < 0,05$).

Усіх вагітних із загрозою переривання вагітності госпіталізовано до стаціонару цілодобового перебування на ранніх термінах гестації. Жінкам ОГ початково призначено гормональну монотерапію до 20 тижнів. У вагітних ОГ під час УЗД виявлено часткове відшарування хоріона — 9 (16,3%) випадків ($p > 0,05$). Дана вагітність ускладнена раннім токсикозом різного ступеня тяжкості в 12 (21,8%) вагітних ОГ проти 22 (6,6%) жінок КГ (табл. 1). Тяжкий ступінь раннього токсикозу вагітних (блювання 8–10 разів на добу, виражена гіперсаливація, втрата ваги на 3–5 кг, лабораторні ознаки метаболічного ацидозу) діагностовано в 4 (7,3%) пацієнток ОГ.

За даними імуноферментного аналізу і бактерійних посівів виявлено носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в І половині вагітності практично у всіх жінок ОГ та поодинокі випадки в жінок КГ (табл. 2). При цьому найчастіше в жінок ОГ відмічено цитомегаловірус і вірус простого герпесу — відповідно 18 (32,7%) і 11 (18,2%) випадків в ОГ проти 1 (3,3%) і 2 (6,6%) випадків у КГ ($p < 0,05$). Встановлено також високий відсоток неспецифічних і кандидозних вульвовагінітів.

Можливо, це обумовлено тим, що масивна гормональна терапія, яка проводиться в про-

Таблиця 1

Особливості перебігу І половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	КГ n=30	ОГ n=55	P
Ранній токсикоз	2 (6,6)	12 (21,8)	<0,05
Загроза переривання вагітності	2 (6,6)	9 (16,4)	<0,001
Завмерла вагітність	–	6 (10,9)	>0,05
Самовільний викидень	–	4 (7,3)	>0,05
Загроза пізнього аборт	1 (1,8)	8 (14,5)	<0,05
Кольпіт	4 (13,3)	14 (25,5)	<0,05
Загострення соматичної патології	–	18,0	<0,05
Істміко-цервікальна недостатність	–	19 (16,4)	<0,05

Таблиця 2

Частота виявлення хронічної вірусної та бактеріальної інфекції, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	КГ (n=30)	ОГ (n=55)	P
Цитомегаловірус	1 (3,3)	18 (32,7)	<0,05
Вірус простого герпесу	2 (6,6)	11 (18,2)	<0,05
Неспецифічний вульвовагініт	4 (13,3)	9 (16,4)	>0,05
Кандидозний вульвовагініт	2 (6,6)	6 (10,9)	>0,05
<i>Ureaplasma urealit/Mycoplasma genit.</i> >10 ⁴	–	16 (29,1)	<0,05
Усього	9 (30,0)	60 (109,0)	<0,05

Таблиця 3

Особливості перебігу II половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	КГ (n=30)	ОГ (n=45)	P
Загроза переривання	2 (6,6)	10 (22,2)	<0,001
Істміко-цервікальна недостатність	1 (3,3)	9 (16,4)	<0,05
Загроза передчасних пологів	1 (3,3)	21 (42,2)	<0,001
Гестаційна анемія	8 (26,6)	22 (48,9)	<0,001
Прееклампсія	1 (3,3)	6 (13,3)	<0,001
Плацентарна дисфункція	3 (9,9)	26 (57,8)	<0,001
ЗРП	–	17 (37,8)	<0,05
Дистрес плода	2 (6,6)	9 (20,0)	<0,05

грамах ДРТ у жінок на тлі ІПСШ, є пусковим механізмом активації аутоімунних процесів, вірусно-бактеріальної інфекції, тим самим створюючи «порочне» коло передумов для загибелі і відторгнення плодового яйця. За результатами чисельних досліджень, для вагітних після ДРТ характерні ранні репродуктивні втрати, вищі за середній показник у популяції, що підтверджується і нашими даними. Так, ранні репродуктивні втрати в ОГ становили 10 (18,2%) випадків, тому в цій групі під спостереженням залишилося 45 вагітних, а в КГ втрат не було ($p < 0,001$). Усі репродуктивні втрати в ОГ – у вигляді вагітності, що не розвивається; це може бути обумовлене «матковим фактором», представленим гіпоплазією і «незрілістю» ендометрія, порушенням гемодинаміки в судинному руслі матки.

Частоту і структуру акушерських ускладнень у II половині вагітності в досліджуваних вагітних наведено в таблиці 3.

Розвиток прееклампсії вже з 26-го тижня вагітності діагностовано в 6 (13,3%) вагітних ОГ проти 1 (3,3%) жінки в КГ ($p < 0,001$), що виявлялося більшою мірою патологічною надбавкою маси тіла і підвищення артеріального тиску в межах нормальних значень в ОГ після ДРТ (не більше 130×90 мм рт. ст.), які не мали статистично значущих відмінностей між ними.

Обтяження акушерсько-гінекологічного анамнезу, тривале безпліддя, вихідна виснаженість яєчників, високе гормональне наван-

таження, прееклампсія, стійка, рецидивна загроза переривання вагітності в пацієнток після ДРТ є причинами розвитку плацентарної дисфункції, яку вже з II половини вагітності виявлено у 26 (57,8%) жінок ОГ проти 3 (9,9%) – у КГ ($p < 0,001$), а, як наслідок, ЗРП – 17 (37,8%) випадків за відсутності цього ускладнення в КГ ($p < 0,05$). Це може бути обумовлене тим, що розвиток індукованої вагітності в умовах плацентарної дисфункції призводить до порушення відтоку крові з плаценти, недостатнього вступу крові в міжворсинчасті простори внаслідок периферичного спазму, ендотеліозу і тромбозу судин [9].

Структуру плацентарної дисфункції у вагітних після ДРТ наведено на рис. 1, так, переважала субкомпенсована (12 (46,2%) випадків) і декомпенсована форми (4 (15,3%) випадки), а компенсована становила 10 (38,5%) випадків.

Клінічними проявами плацентарної дисфункції є також і дистрес плода – 9 (20,0%) випадків в ОГ проти 2 (6,6%) – у КГ ($p < 0,05$).

Істміко-цервікальну недостатність діагностовано у 9 (16,4%) вагітних ОГ проти 1 (3,3%) жінки КГ, і ця різниця є достовірною $p < 0,05$.

До II половини вагітності порушення в мікроциркуляторному руслі досягли свого максимуму, частота розвитку прееклампсії становила 6 (13,3%) випадків в ОГ проти 1 (3,3%) – у КГ ($p < 0,05$), що можна пояснити зниженням адаптаційних механізмів в організмі спостережуваних вагітних, змінами в згортальній системі

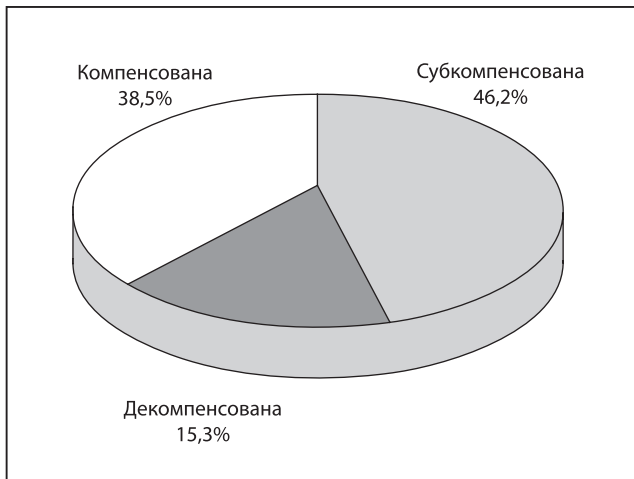


Рис. 1. Структура плацентарної дисфункції у вагітних основної групи (n=26) після ДРТ (%)



Рис. 2. Структура показань до операції кесаревого розтину у вагітних основної групи, n=40 (%)

крові після ДРТ, особливо на тлі супутньої соматичної патології. Клінічними проявами прееклампсії частіше були гіпертензія і патологічна надбавка маси тіла.

Дані кардіотокографії проаналізовано за допомогою загальноприйнятої шкали [2], нормальний стан плода виявлено у 23 (51,1%) випадках в ОГ проти 27 (90,0%) – у КГ (p<0,05); сумнівний стан плода – у 14 (31,1%) випадках в ОГ проти 3 (10,0%) – у КГ (p<0,05), патологічний стан відмічено тільки в жінок ОГ – 8 (17,8%) випадків.

Частота загрози передчасних пологів становила 21 (42,2%) випадок в ОГ та 1 (3,3%) – у КГ. Отримані результати вказують на високу частоту різноманітних гестаційних ускладнень у вагітних після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі, а серед основних причин такої тенденції основне місце посідає загострення уrogenітальної інфекції як у I, так і в II половині вагітності.

Підтвердженням вищезазначених особливостей клінічного перебігу гестаційного періоду є високий рівень різноманітних ускладнень під час розродження (табл. 4) у вагітних основної групи після ДРТ, причому всі ці ускладнення є взаємозалежними: передчасний розрив плодо-

вих оболонок – 16 (35,6%) випадків в ОГ проти 3 (9,9%) – у КГ (p<0,05); передчасні пологи – 12 (26,7%) випадків в ОГ проти 2 (6,6%) – у КГ (p<0,05); дистрес плода – 10 (22,2%) випадків в ОГ проти 1 (3,3%) – у КГ (p<0,05). Порівняно з цим у жінок ОГ на тлі високого ступеня перинатального ризику та більшого відсотка ускладнень під час вагітності та пологів відзначено високий рівень кесаревого розтину – 40 (88,9%) випадків проти 2 (6,6%), відповідно (p<0,05). У структурі показань до кесаревого розтину (рис. 2) також виявлено певні розбіжності між ОГ і КГ. Так, якщо в КГ по одному випадку встановлено з приводу прогресуючого дистресу плода, тяжкої форми прееклампсії та аномалії пологової діяльності відповідно, то у вагітних ОГ приводом до оперативного втручання шляхом кесаревого розтину визначено: високий ступінь перинатального ризику – у 30 (75,0%); прогресуючий дистрес плода – у 7 (17,5%); аномалії пологової діяльності – у 2 (5,0%); тяжка прееклампсія – в 1 (2,5%).

Післяпологовий період перебігав відносно сприятливо. Серед основних ускладнень пуерперального періоду основні відмінності між групами полягали в збільшенні частоти по-

Таблиця 4

Клінічний перебіг пологів, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	КГ (n=30)	ОГ (n=45)
Передчасний розрив плодових оболонок	3 (9,9)	16 (35,6)*
Передчасні пологи	2 (6,6)	12 (26,7)*
Аномалії пологової діяльності	1 (3,3)	2 (4,4)
Дистрес плода	1 (3,3)	10 (22,2)*
Акушерські кровотечі	1 (3,3)	2 (4,4)
Кесарів розтин	2 (6,6)	40 (88,9)*

Примітки: * – достовірність відносно КГ, p<0,05.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рушень контрактильної активності матки — у 4 рази (ОГ — 8 (17,8%) випадків, КГ — 2 (6,6%) випадки); ранової інфекції — у 3 рази (ОГ — 9 (20,0%), КГ — 1 (3,3%) випадок); післяпологового ендометриту (ОГ — 6 (13,3%), КГ — 0,0%), анемії — у 2,6 рази (ОГ — 21 (46,7%), КГ — 8 (26,7%) випадків), гіпогалакції — у 2,3 рази (ОГ — 19 (42,2%), КГ — 4 (13,3%) випадки).

Висновки

Вагітність і пологи в жінок після ДРТ на тлі ПСШ в анамнезі перебігає з достовірно високою частотою таких ускладнень: загроза переривання вагітності — 9 (16,4%) випадків; репродуктивні втрати в I половині вагітності — 10 (18,2%) випадків; носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в I половині ва-

гітності — у всіх жінок; ранній розвиток пре-еклампсії — 6 (13,3%) випадків; плацентарна дисфункція — 26 (57,8%) випадків; синдром ЗРП — 17 (37,8%) випадків; дистрес плода — 10 (22,2%) випадків, передчасні пологи — 12 (26,7%) випадків; висока частота кесаревого розтину — 40 (88,9%) випадків.

Отримані результати свідчать, що актуальними є розроблення, впровадження та застосування удосконаленого алгоритму прегравідарної підготовки в жінок з ПСШ в анамнезі перед програмою ДРТ, що, на нашу думку, може мати позитивний вплив на ефективність ДРТ та акушерські наслідки розродження цих жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Berestoviy OO. (2019). Medyko-sotsialni osoblyvosti podruznykh par z bezpliddiam. Simeina medytsyna. 5–6: 149–152. [Берестовий ОО. (2019). Медико-соціальні особливості подружніх пар з безпліддям. Сімейна медицина. 5–6: 149–152].
- Bracewell–Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman–Taylor J, Johnson M, Thum MY. (2018, Nov). Investigating the effect of an abnormal cervicovaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. Am J Reprod Immunol. 80 (5): e13037. doi: 10.1111/aji.13037.
- Bu Z, Xiong Y, Wang K, Sun Y. (2019, Jul). Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6-year, single-center study. Fertil Steril. 106 (1): 90–94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.035.
- Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, Borella F et al. (2020, Sep). Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. J Assist Reprod Genet. 37 (9): 2315–2326. doi: 10.1007/s10815-020-01878-4.
- Chistyakova G, Gazieva I, Remizova I, Ustyantseva L, Lyapunov V, Bychkova S. (2016, Oct). Risk factors vary early preterm birth and perinatal complications after assisted reproductive technology. Gynecol Endocrinol. 32 (2): 56–61. doi: 10.1080/09513590.2016.1232543.
- Chughtai AA, Wang AY, Hilder L, Li Z, Lui K, Farquhar C et al. (2018, Feb 1). Gestational age-specific perinatal mortality rates for assisted reproductive technology (ART) and other births. Hum Reprod. 33 (2): 320–327. doi: 10.1093/humrep/dex340.
- Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. (2019, Aug 8). Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. Hum Reprod Open. 3: hoz017. doi: 10.1093/hropen/hoz017.
- Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K et al. (2019, May 5). Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. J Infect Dis. 219 (11): 1809–1817. doi: 10.1093/infdis/jiy744.
- Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. (2019, Jan). Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. BJOG. 126 (2): 200–207. doi: 10.1111/1471-0528.15178.
- Kenigsberg S, Bentov Y. (2021, Mar). Does contemporary ART lead to preeclampsia? A cohort study and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 38 (3): 651–659. doi: 10.1007/s10815-021-02061-z.
- Luke S, Sappenfield WM, Kirby RS, McKane P, Bernson D, Zhang Y et al. (2019, May). The impact of ART on live birth outcomes: differing experiences across three states. Paediatr Perinat Epidemiol. 30 (3): 209–216. doi: 10.1111/ppe.12287.
- Makarenko M, Govsiev D, Martynova L, Berestovoy V, Vorona R. (2016). Assisted reproductive technology and intrauterine pathology as the risk factors of placenta praevia. Health of woman. 10 (116): 140–142. [Макаренко МВ, Говсєєв ДО, Мартинова ЛІ, Берестовий ВО, Ворона РМ. (2016). Допоміжні репродуктивні технології та внутрішньоматкова патологія як фактори ризику передлежання плаценти. Здоровье женщины. 10 (116): 140–142]. doi: 10.15574/HW.2016.116.140.
- Mintser OP. (2018). Statystychni metody doslidzhennia pry vykonanni naukovykh robot. Praktychna medytsyna. 8: 112–118. [Мінцер ОП. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 8: 112–118].
- Okun N, Sierra S. (2014, Jan). Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. J Obstet Gynaecol Can. 36 (1): 64–83. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30685-X.
- Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. (2016, Nov 4). Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. Reprod Biol Endocrinol. 14 (1): 76. doi: 10.1186/s12958-016-0211-8.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström–Anttila V et al. (2013, Mar–Apr).

- Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 19 (2): 87–104. doi:10.1093/humupd/dms044.
17. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. (2019, May). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 145 (1): 1–33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 146 (3): 390–391.
 18. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB et al. (2017, Feb). Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 295 (2): 285–301. doi: 10.1007/s00404-016-4250-3.
 19. Reig A, Seli E. (2019, Jun). The association between assisted reproductive technologies and low birth weight. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 31 (3): 183–187. doi: 10.1097/GCO.0000000000000535.
 20. Stern JE, Liu CL, Cabral HJ, Richards EG, Coddington CC, Missmer SA et al. (2018, Aug). Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies. *Fertil Steril*. 110 (3): 429–436. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.032.
 21. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L et al. (2020, Dec 18). Assisted reproductive technology surveillance — United States. *MMWR Surveill Summ*. 69 (9): 1–20. doi: 10.15585/mmwr.ss6909a1.
 22. Tarín JJ, Pascual E, García-Pérez MÁ, Gómez R, Cano A. (2019, Apr). Women's morbid conditions are associated with decreased odds of live birth in the first IVF/ICSI treatment: a retrospective single-center study. *J Assist Reprod Genet*. 36 (4): 697–708. doi: 10.1007/s10815-019-01401-4.
 23. Tarín JJ, Pascual E, Pérez-Hoyos S, Gómez R, García-Pérez MA, Cano A. (2020, Jan). Cumulative probabilities of live birth across multiple complete IVF/ICSI cycles: a call for attention. *J Assist Reprod Genet*. 37 (1): 141–148. doi: 10.1007/s10815-019-01608-5.
 24. Yakashvyly SN, Samchuk PM. (2017). Ultrazvukovaia y laboratornaia dyahnostyka platsentarnoi nedostatochnosti u beremennykh posle ekstrakorporalnoho oplodotvorennyia v zavysymosti ot formy besplodyia. *Ros. vestn. akushera-gynekoloha*. 17 (6): 44–48. [Иакашвили СН, Самчук ПМ. (2017). Ультразвуковая и лабораторная диагностика плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения в зависимости от формы бесплодия. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 17 (6): 44–48].
 25. Zadorozhna TD. (2014). Morfolohichni ta imunohistokhimichni metody doslidzhennia v akusherstve ta perynatolohii. *Zdorove zhenshchyny*. 4: 38–41. [Задорожна ТД. (2014). Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження в акушерстві та перинатології. *Здоровье женщины*. 4: 38–41].
 26. Zhabchenko IA, Sudmak OR. (2018). Peculiarities of pregnancy and delivery course in women after the application of assisted reproductive technologies against obesity (Based on the retrospective analysis). *Health of woman*. 6 (132): 122–126. [Жабченко ІА, Сюдмак ОР. (2018). Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі ожиріння (За даними ретроспективного аналізу). *Здоровье женщины*. 6 (132): 122–126]. doi: 10.15574/HW.2018.132.122.
 27. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y et al. (2019, Oct 20). Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 6: 35141 doi: 10.1038/srep35141.

Відомості про авторів:

Кротік Олена Ігорівна — докторант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1677-6634>.
Стаття надійшла до редакції 21.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 614.2+616-082:618.2/5+616-053.31(477)

Р.В. Марушко¹, Н.Г. Гойда², О.О. Дудіна¹, Т.Л. Марушко¹

Оцінка ефективності перинатальної допомоги в Україні

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

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 26-36; doi 10.15574/PP.2023.93.26

For citation: Marushko RV, Goida NG, Dudina OO, Marushko TL. (2023). Assessment of the efficiency of perinatal care in Ukraine. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 26-36. doi: 10.15574/PP.2023.93.26.

В умовах політичних змін, збільшення соціальної неоднорідності суспільства, високої диференціації населення за рівнем прибутків, агресивної війни Росії проти України, пандемії COVID-19, трансформації сфери охорони здоров'я найбільш уразливими групами населення стають жінки в період вагітності і пологів та новонароджені. Ефективне формування і підтримка здоров'я матерів та новонароджених можливі лише за наявності ефективних систем охорони здоров'я.

Мета — провести аналіз та оцінку інтегральної ефективності перинатальної допомоги в Україні на загальнодержавному та регіональному рівнях.

Матеріали та методи. Проведено комплексний аналіз регіональних особливостей і оцінку основних показників перинатальної допомоги в Україні у 2017, 2021 рр. за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», перинатального аудиту за методикою Всесвітньої організації охорони здоров'я «MATRIX — BABIES». Для оцінки інтегральної ефективності перинатальної допомоги використано модифіковану модель кінцевих результатів. Застосовано методи системного підходу, порівняльного аналізу, бібліографічний, статистичної обробки даних.

Результати. Проведене на популяційному рівні суцільне дослідження інтегральної ефективності діяльності перинатальної допомоги на загальнодержавному та регіональному рівнях засвідчило достатній (вищий за середній) рівень досягнення результатів (коефіцієнт комплексної оцінки (ККО) — 0,77 у 2017 р. і 0,73 у 2021 р.) при високому рівні коефіцієнта досягнення нормативних значень компонентів ресурсів (0,82 і 0,86) і діяльності (0,76 і 0,77, відповідно), що, імовірно, зумовлено переорієнтацією діяльності закладів та установ перинатальної допомоги на доказові медико-організаційні технології. Негативний тренд ККО перинатальної допомоги за 2017–2021 рр. (темп убутку — 5,19%) зумовлений зниженням коефіцієнта досягнення нормативного значення компонента результативності з 0,79 до 0,64 за рахунок стрімкого зростання рівня материнської смертності з 12,5 до 42,5 на 100 тис. народжених живими та збільшення кровотеч у післяродовому і післяродовому періодах з 7,1 до 8,9 на 1000 пологів, відповідно, що, імовірно, може бути пов'язано з пандемією COVID-19.

Зміни ККО інтегральної ефективності регіональних систем перинатальної допомоги в Україні у 2021 р. порівняно з 2017 р. відбулися у бік зменшення на переважній більшості (15) територій (при найвищих темпах зменшився рівень ККО (темп убутку — 19,05–15,0%) у Житомирській, Дніпропетровській, Запорізькій і Полтавській областях), у бік збільшення — на 9 територіях (при найвищих темпах збільшився рівень ККО (темп приросту — 9,37–7,58%) у Закарпатській, Чернівецькій і Волинській областях), при стабілізації цього показника в Рівненській області.

Лідерами інтегральної ефективності перинатальної допомоги (I група) з високим рівнем коефіцієнта досягнення результатів (ККО \geq 0,80), що свідчить про достатньо ефективну діяльність перинатальної служби регіонів, стали м. Київ, Тернопільська, Івано-Франківська, Львівська і Чернівецька області. До II групи регіонів із вищим за середній рівень ККО (0,7–0,79), що потребує посилення окремих компонентів діяльності закладів і установ перинатальної служби, увійшли 13 регіонів. Аутсайдерами інтегральної ефективності перинатальної допомоги (III група регіонів із середнім рівнем ККО (0,6–0,69), що потребують прийняття управлінських рішень з питань ефективності діяльності закладів і установ перинатальної служби, стали 7 територій (Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Запорізька, Київська, Полтавська і Херсонська області).

Висновки. Інтегральна оцінка ефективності перинатальної допомоги дає змогу визначити ефективність управлінських дій у сфері забезпечення доступності та якості перинатальної допомоги, своєчасно реагувати на зміни в макро- і мікросередовищі. Враховуючи, що модель інтегральної оцінки ефективності перинатальної допомоги має динамічні властивості, надалі в міру трансформації сфери охорони здоров'я, досягнення нормативних значень окремих показників комплексної оцінки передбачається їхній перегляд.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інтегральна оцінка, перинатологія, вагітність, пологи, новонароджені, мертвонароджуваність, мертвонароджуваність, перинатальна, материнська смертність.

Assessment of the efficiency of perinatal care in Ukraine

R.V. Marushko¹, N.G. Goida², O.O. Dudina¹, T.L. Marushko¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

In the context of political changes, increasing social heterogeneity of society, high income differentiation, Russia's aggressive war against Ukraine, and the COVID-19 pandemic, women during pregnancy and childbirth and newborns are becoming the most vulnerable groups in the population. Effective maternal and newborn health can only be promoted and maintained through effective healthcare systems.

Purpose — to analyze and evaluate the integrated effectiveness of perinatal care in Ukraine at the national and regional levels.

Materials and methods. A comprehensive analysis of regional peculiarities and an assessment of the main indicators of perinatal care in Ukraine in 2017, 2021 according to the data of the State Institution «Centre for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine», perinatal audit according to the World Health Organization «MATRIX — BABIES» methodology were carried out. A modified outcome model was used to assess the integrated effectiveness of perinatal care. Methods of systematic approach, comparative analysis, bibliographic, statistical data processing were used.

Results. The population-based comprehensive study of the integrated performance of perinatal care at the national and regional levels showed a sufficient, above-average level of achievement of results (comprehensive assessment ratio (CAR) — 0.77 in 2017 and 0.73 in 2021) with a high level of coefficient of achievement of normative values of resource components (0.82 and 0.86) and activities

(0.76 and 0.77, respectively), which is likely due to the reorientation of perinatal care facilities and institutions to evidence-based medical and organizational technologies. The negative trend in the perinatal care CAR for 2017–2021 (5.19% decline rate) is due to a decrease in the ratio of achievement of the normative value of the performance component from 0.79 to 0.64 due to the rapid increase in maternal mortality from 12.5 to 42.5 per 100 thousand live births and an increase in bleeding in the sequential and postpartum periods from 7.1 to 8.9 per 1000 births, respectively, which may be due to the COVID-19 pandemic.

Changes in the CAR of the integrated effectiveness of regional perinatal care systems in Ukraine in 2021 compared to 2017 were downward in the vast majority (15) of territories (the highest rate of decrease in the CAR (19.05–15.0%) was in Zhytomyr, Dnipro, Zaporizhzhia, and Poltava regions), and upward in 9 territories (the highest rate of increase in the CAR (9.37–7.58%) was in Zakarpattia, Chernivtsi, and Volyn regions), with stabilization of this indicator in Rivne region.

The leaders of the integrated perinatal care efficiency (the Group 1) with a high level of results achievement ratio ($CAR \geq 0.80$), which indicates that the perinatal service in the regions is quite effective, are Kyiv, Ternopil, Ivano-Frankivsk, Lviv, and Chernivtsi regions. Another group of regions (the Group 2) with above average CAR (0.7–0.79), which requires strengthening of certain components of perinatal service facilities and institutions, includes 13 regions. The outsiders of the integral effectiveness of perinatal care (the Group 3 of regions with an average CAR of 0.6–0.69), requiring management decisions on more efficient operation of perinatal service facilities and institutions, are 7 regions (Dnipro, Donetsk, Zhytomyr, Zaporizhzhia, Kyiv, Poltava and Kherson regions).

Conclusions. The integrated assessment of the effectiveness of perinatal care makes it possible to evaluate the effectiveness of management actions in ensuring the availability and quality of perinatal care, and to respond in a timely manner to changes in the macro- and microenvironment. Given that the model of integrated assessment of perinatal care effectiveness has dynamic properties, it is planned to revise them in the future as the healthcare sector transforms and the normative values of individual indicators of the integrated assessment are achieved.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: integral assessment, perinatology, pregnancy, childbirth, newborns, stillbirth, perinatal, maternal mortality.

Вступ

Збереження здоров'я матерів і новонароджених є першочерговим завданням демографічної політики держави та основою національної безпеки країни. Несприятлива демографічна ситуація в Україні характеризується як зниженням рівня народжуваності, що зумовлено скороченням чисельності жінок фертильного віку з 12582,7 тис. у 2000 р. до 9659,9 тис. у 2021 р. при низькій їхній фертильності (сумарний коефіцієнт народжуваності — 1,1 і 1,2 на одну жінку, відповідно), так і значними при позитивному тренді репродуктивними втратами - зменшенням вимушених самовільних (спонтанних) і медичних легальних абортів у терміні від 12 до 22 тижнів вагітності, з 68,8 у 2000 р. до 43,2 на 1000 народжених живими у 2021 р. і померлих на першому році життя з 11,9% до 7,2%, відповідно, при збільшенні мертвонароджуваності з 5,4% до 6,5%, відповідно [1,3–5,9,11]. Заходи щодо формування, збереження та зміцнення здоров'я матері і новонародженого, а також щодо зменшення репродуктивних втрат реалізуються закладами перинатальної допомоги, об'єктивними критеріями результативності роботи яких є як показники здоров'я населення, так і показники ефективності їхньої діяльності.

Якісна і своєчасна перинатальна допомога в переважній більшості випадків дає змогу зберегти вагітність, забезпечити повноцінний розвиток плода, зберегти здоров'я і життя матерів і дітей. У зв'язку з цим виникає необхідність об'єктивної комплексної оцінки ефектив-

ності перинатальної допомоги на державному і регіональному рівнях [6,12].

Мета дослідження — провести комплексну оцінку ефективності перинатальної допомоги в Україні в сучасних умовах.

Матеріали та методи дослідження

Оцінку ефективності діяльності акушерсько-гінекологічної і педіатричної служб проведено на основі індикаторів, що характеризують: ресурсне забезпечення, діяльність і результативність закладів та установ перинатальної допомоги. Дослідження проведено на основі матеріалів державної статистичної звітності ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» та перинатального аудиту за методикою Всесвітньої організації охорони здоров'я «MATRIX — BABIES» [7,8]. Комплексну оцінку ефективності перинатальної допомоги здійснено на основі моделі комплексної оцінки діяльності закладів та установ перинатальної допомоги на державному і регіональному рівнях [2,10]. Ця модель передбачає вивчення кожного показника залежно від бальної оцінки його нормативного значення (коефіцієнт досягнення нормативного значення — КДНЗ) і сумарної оцінки кожного компонента моделі в цілому по державі та в кожному регіоні (коефіцієнт комплексної оцінки — ККО). ККО вимірюється в діапазоні від 0 до 1, де 0 — найнижчий, а 1 — найвищий рівень досягнення запланованих (контрольних) результатів. За результатами розрахунку ККО робиться висновок про його відповідність градаціям. Градація ККО:

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- низький рівень — від 0 до 0,49;
- нижчий за середній — від 0,50 до 0,59;
- середній рівень — від 0,60 до 0,69;
- вищий за середній — від 0,70 до 0,79;
- високий рівень — від 0,80 до 0,99.

Такий підхід дає змогу за потреби змінювати склад окремих показників та їхніх нормативних значень, при цьому діапазон значень ККО не змінюється.

Застосовано методи системного підходу, бібліографічний, статистичної обробки даних, графічного зображення.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосована модель для комплексної оцінки ефективності перинатальної допомоги включає показники, які використовуються національною галузевою статистикою або які можливо розрахувати на підставі наявних статистичних даних:

- ресурсів за показниками забезпеченості родильними і неонатальними ліжками, акушер-гінекологами і педіатрами-неонатологами;

- діяльності за даними питомої ваги хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології молочної залози;

- питомої ваги хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології шийки матки, своєчасності постановки вагітних на облік, частоти анемії, прееклампсій та еклампсій вагітних, співвідношення безпечних методів абортів до небезпечних, частоти нормальних пологів, розроджень вагітних шляхом кесаревого розтину, індексу неонатального трансферу;

- результативності за даними невиношування вагітності, частоти кровотеч у послідовому і післяродовому періодах, частоти маловагових новонароджених, виживання новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні, індексу здоров'я новонароджених, рівнів мертвонароджуваності, перинатальної і материнської смертності.

За даними проведеного за адаптованою методикою моделі кінцевих результатів аналізу ефективності комплексної оцінки перинатальної допомоги в Україні у 2021 р. (табл. 1), сумарна оцінка фактичних показників у балах становила 95,47 при оцінці нормативу в балах 130, а ККО — 0,73, що, відповідно до градації коефіцієнтів ККО, оцінюється як вищий за середній рівень досягнення запланованих (контрольних) результатів. Характерно, що достатній рівень

ККО перинатальної допомоги зумовлений її оптимальним ресурсним забезпеченням — КДНЗ цього компонента становить 0,86, що відповідає високому рівню досягнення результатів. Достатні (вищі за середні) показники КДНЗ компонента діяльності (0,77) зумовлені високими рівнями КДНЗ своєчасності постановки на облік вагітних (0,93), частоти нормальних пологів (0,92), питомої ваги хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології молочної залози (0,86) та раку шийки матки (0,78), при недостатніх КДНЗ частоти розроджень вагітних шляхом кесаревого розтину (0,33), співвідношення безпечних методів абортів до небезпечних (0,68), індексу неонатального трансферу (0,74). Лише середній рівень досягнення запланованих результатів у 2021 р. (КДНЗ — 0,64) був характерний для компонента результативності перинатальної допомоги переважно за рахунок надвисокого рівня при стрімкому зростанні материнської смертності та кровотеч у послідовому і післяродовому періодах (КДНЗ — 0,0 і 0,23, відповідно). При цьому вдалося утримати на достатньому рівні показники виживання новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні, індексу здоров'я новонароджених, рівнів невиношування вагітності та перинатальної смертності (КДНЗ — 0,92; 0,89; 0,87 і 0,8, відповідно).

У цілому по Україні показник ККО перинатальної допомоги зменшився з 0,77 у 2017 р. до 0,73 у 2021 р. (темп убутку — 5,19%) лише за рахунок зменшення КДНЗ компонента результативності з 0,79 до 0,64, що зумовлено зростанням за цей період кровотеч у послідовому і післяродовому періодах з 7,1 до 8,9 на 1000 пологів та рівня материнської смертності з 12,5 до 42,5 на 100 тис. народжених живими, відповідно. При цьому була характерна позитивна тенденція КДНЗ компонентів структури та діяльності з 0,82 до 0,86 та з 0,76 до 0,77, відповідно.

Зміни ККО ефективності регіональних систем перинатальної допомоги України за 2017–2021 рр. відбулися у бік зменшення на більшості (15) територій. Найвищими темпами зменшився показник ККО у Житомирській, Дніпропетровській, Запорізькій, Полтавській і Херсонській областях (темп убутку — 19,05%; 1,33%; 16,25%; 15% і 10,45%, відповідно) за рахунок зменшення КДНЗ усіх компонентів у Запорізькій і Полтавській областях та КДНЗ компонентів діяльності і результатів при

Таблиця 1

Комплексна оцінка діяльності закладів перинатальної допомоги в Україні у 2021 р.

Нормативний показник	Норматив (контрольний показник)	Оцінка нормативу (бал)	Оцінка відхилення в балах на 1 одиницю виміру	Знак	Фактичний показник	Оцінка фактичного показника	КДНЗ
Число акушер-гінекологів, на 10 тис. жіночого населення	5,5	6	1,1	-	4,02	4,37	0,73
Число педіатрів-неонатологів, на 1000000 народжених живими	5,5	6	1,1	-	5,87	5,84	0,97
Число акушерських ліжок, на 1000 жінок віком 15–49 років	1,2	5	4,2	+	1,3	4,5	0,9
Число ліжок для недоношених і хворих новонароджених, на 1000 народжених живими	6,0	5	0,8	+	6,93	4,26	0,85
Компонент ресурсів		22				18,97	0,86
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології молочної залози, %	80	6	0,08	-	69,2	5,18	0,86
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології шийки матки, %	80	6	0,08	-	63,3	4,66	0,78
Своєчасність постановки на облік вагітних	95	7	0,07	-	87,8	6,5	0,93
Число анемії, на 100 вагітних	20	4	0,20	+	24,75	3,05	0,76
Число преєклампсій та еклампсій, на 100 вагітних	1,7	7	4,00	+	2,1	5,4	0,77
Співвідношення безпечних методів абортів до небезпечних	10	6	0,60	-	6,7	4,09	0,68
Число нормальних пологів, %	70	5	0,07	-	58,6	6,44	0,92
Число розроджень вагітних шляхом кесаревого розтину, на 1000 пологів	160	8	0,05	+	267,0	2,65	0,33
Індекс неонатального трансферу, %	4	7	1,75	+	5,6	5,15	0,74
Компонент діяльності		56				43,12	0,77
Невиношування вагітності, %	5,5	7	1,3	+	6,2	6,06	0,87
Число кровотеч у послідовому і післяродовому періодах	5	9	1,80	+	8,9	2,07	0,23
Число маловагових новонароджених	4	5	1,25	+	5,99	3,41	0,68
Вживання новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні після 168 годин життя, %	90,0	8	0,09	-	78,26	7,52	0,94
Індекс здоров'я новонароджених, %	90	6	0,07	-	80,3	5,32	0,89
Рівень перинатальної смертності, ‰	8	6	0,75	+	9,6	4,8	0,8
Рівень мертвонароджуваності, ‰	5	6	1,2	+	6,5	4,2	0,7
Рівень материнської смертності, на 100 тис. живонароджених	11,5	5	0,43	+	42,5	0,0	0,0
Компонент результативності		52				33,38	0,64
Комплексна оцінка		130				95,47	0,73

позитивній динаміці компонента структури в Житомирській, Дніпропетровській і Херсонській областях. Менші темпи зменшення ККО перинатальної допомоги (темп убутку – 7,89–1,25%) були характерні для Харківської, Одеської, Івано-Франківської, Київсь-

кої, Луганської, Вінницької, Тернопільської, Донецької, Хмельницької і Сумської областей, за рахунок зменшення КДНЗ усіх компонентів в Івано-Франківській і Харківській областях, компонента ресурсів у Тернопільській, Хмельницькій і Одеській областях, компонента діяль-

Таблиця 2

Характеристика комплексної оцінки перинатальної допомоги в розрізі регіонів за основними компонентами, 2017, 2021 рр.

Адміністративна територія	ККО		Темп приросту, (убутку), %	Компонент ресурсів		Компонент діяльності		Компонент результативності	
	2017 р.	2021 р.		2017 р.	2021 р.	2017 р.	2021 р.	2017 р.	2021 р.
Україна	0,77	0,73	-5,19	0,82	0,86	0,76	0,77	0,79	0,64
Вінницька	0,77	0,75	-2,60	0,92	0,96	0,77	0,84	0,71	0,57
Волинська	0,66	0,71	7,58	0,72	0,78	0,52	0,65	0,84	0,75
Дніпропетровська	0,75	0,62	-17,33	0,76	0,77	0,71	0,69	0,8	0,48
Донецька	0,67	0,66	-1,49	0,65	0,69	0,69	0,74	0,65	0,53
Житомирська	0,84	0,68	-19,05	0,76	0,87	0,81	0,71	0,91	0,57
Закарпатська	0,64	0,70	9,37	0,69	0,74	0,64	0,78	0,63	0,60
Запорізька	0,8	0,67	-16,25	0,88	0,73	0,81	0,71	0,77	0,61
Ів.-Франківська	0,84	0,81	-3,57	1,0	0,85	0,88	0,86	0,75	0,73
Київська	0,71	0,69	-2,82	0,73	0,86	0,69	0,64	0,72	0,68
Кіровоградська	0,71	0,73	2,82	0,77	0,84	0,82	0,78	0,54	0,64
Луганська	0,72	0,70	-2,78	0,72	0,84	0,82	0,82	0,61	0,46
Львівська	0,79	0,81	2,53	1,0	0,87	0,77	0,75	0,76	0,86
Миколаївська	0,69	0,73	5,80	0,56	0,74	0,63	0,79	0,82	0,65
Одеська	0,73	0,70	-4,11	0,78	0,74	0,73	0,75	0,72	0,62
Полтавська	0,80	0,68	-15,00	0,84	0,77	0,78	0,63	0,84	0,68
Рівненська	0,72	0,72	0,00	0,79	0,77	0,66	0,85	0,78	0,55
Сумська	0,8	0,79	-1,25	0,87	0,87	0,78	0,86	0,8	0,67
Тернопільська	0,86	0,84	-2,33	0,91	0,75	0,87	0,80	0,82	0,93
Харківська	0,76	0,70	-7,89	1,0	0,76	0,74	0,71	0,72	0,66
Херсонська	0,67	0,60	-10,45	0,71	0,79	0,65	0,62	0,69	0,48
Хмельницька	0,75	0,74	-1,33	0,9	0,82	0,75	0,73	0,72	0,72
Черкаська	0,7	0,71	1,43	0,82	0,87	0,78	0,80	0,56	0,54
Чернівецька	0,74	0,80	8,11	0,88	0,75	0,66	0,74	0,81	0,87
Чернігівська	0,68	0,70	2,94	0,65	0,84	0,61	0,80	0,79	0,53
м. Київ	0,82	0,84	2,44	0,96	0,96	0,77	0,84	1,0	0,79

ності в Київській, Тернопільській і Хмельницькій областях, компонента результату в Донецькій, Вінницькій, Київській, Луганській, Одеській і Сумській областях (табл. 2).

Лише на 9 територіях (Волинська, Закарпатська, Кіровоградська, Київська, Львівська, Миколаївська, Чернівецька, Черкаська, Чернігівська області та м. Київ) вдалося підвищити досягнуті у 2017 р. показники ККО перинатальної допомоги (темп приросту — 7,58%; 9,367%; 2,82%; 2,53%; 5,8%; 1,43%; 8,11%; 2,94% і 2,44%, відповідно), за рахунок підвищення КДНЗ структурного компонента та компонента діяльності у Волинській, Закарпатській, Миколаївській, Черкаській і Чернігівській областях, компонента структури у Волинській, Чернівецькій областях та м. Києві, компонента результату у Львівській, Кіровоградській і Чернівецькій областях.

У цілому показник ККО ефективності перинатальної допомоги в розрізі територій коливався від 0,64 у Закарпатській до 0,84 у Тер-

нопільській у 2017 р. та від 0,6 у Херсонській до 0,84 у Тернопільській областях і м. Києві у 2021 р. З метою порівняльної характеристики ефективності перинатальної допомоги в просторовому аспекті, виявлення проблемних територій з цього питання нами здійснено розподіл регіонів на три групи: I група з високим рівнем ККО ($\geq 0,80$), що свідчить про достатньо ефективну діяльність перинатальної служби регіонів; II група з вищим за середній рівень ККО (0,7–0,79), що потребує посилення окремих компонентів діяльності закладів та установ перинатальної служби; III група проблемних регіонів із середнім рівнем ККО (0,6–0,69), що потребують прийняття управлінських рішень із питань ефективнішої діяльності закладів та установ перинатальної служби (табл. 3; 4; 5). Розподіл регіонів на групи проведено як за даними ККО в цілому, так і за даними КДНЗ кожного показника перинатальної допомоги.

За результатами дослідження, у 2021 р. лідерами інтегральної ефективності перина-

Таблиця 3

Коефіцієнти досягнення нормативних значень показників перинатальної допомоги в регіонах із високим рівнем досягнення ККО, 2021 р.

Нормативний показник	Чернівецька	Львівська	Івано-Франківська	Тернопільська	м. Київ
Число акушер-гінекологів, на 10 тис. жіночого населення	1,0	1,0	1,0	0,91	1,0
Число педіатрів-неонатологів, на 1000000 народжених живими	1,0	1,0	1,0	0,98	0,98
Число акушерських ліжок, на 1000 жінок віком 15–49 років	0,59	0,97	0,4	0,57	1,0
Число ліжок для недоношених і хворих новонароджених на 1000 народжених живими	0,3	0,92	0,96	0,45	0,93
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології молочної залози, %	0,77	0,88	0,81	0,8	0,89
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології шийки матки, %	0,58	0,83	0,55	0,97	0,83
Своєчасність постановки на облік вагітних	0,98	0,96	0,93	0,98	0,86
Число анемій, на 100 вагітних	0,88	0,61	0,82	1,0	0,44
Число прееклампсій та еклампсій, на 100 вагітних	0,18	0,57	1,0	0,29	0,77
Співвідношення безпечних методів абортів до небезпечних	0,2	0,38	1,0	0,85	1,01
Число нормальних пологів, %	1,0	0,97	0,94	0,88	0,94
Число розроджень вагітних шляхом кесаревого розтину, на 1000 пологів	0,72	0,27	0,19	0,41	0,33
Індекс неонатального трансферу, %	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Невиношування вагітності, %	1,0	1,0	1,0	0,94	1,0
Число кровотеч у послідовому і післяродовому періодах	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Число маловагових новонароджених	0,72	0,68	0,77	0,8	0,76
Вживання новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні після 168 годин життя, %	0,93	0,96	0,9	0,86	1,0
Індекс здоров'я новонароджених, %	0,93	0,91	0,93	0,97	0,84
Рівень перинатальної смертності, ‰	0,96	0,99	1,0	1,0	0,98
Рівень мертвороджуваності, ‰	1,0	0,9	1,0	0,98	0,94
Рівень материнської смертності, на 100 тис. живонароджених	0	0	0	0,81	1,0
Коефіцієнт комплексної оцінки	0,8	0,81	0,81	0,84	0,84

тальної допомоги (I група регіонів із високим рівнем ККО) стали м. Київ (0,84), Тернопільська (0,084), Львівська (0,81), Івано-Франківська (0,81) і Чернівецька (0,8) області. Високий рівень ККО цих регіонів зумовлений достатнім досягненням нормативних значень більшості показників ефективності перинатальної допомоги — оптимальним забезпеченням перинатальних служб цих регіонів акушер-гінекологами (КДНЗ — 1,0–0,91), педіатрами-неонатологами (1,0–0,9), раннім охопленням вагітних диспансерним наглядом (0,98–0,86), достатньою частотою нормальних пологів (1,0–0,88), індексом неонатального трансферу (1,0), невиношуванням вагітності (1,0–0,94), індексом здоров'я новонароджених (0,97–0,84), вживанням новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні (1,0–0,86), коефіцієнтами перинатальної смертності (1,0–0,96) і мертвороджуваності (1,0–0,9). Незважаючи на високі загальні коефіцієнти досягнення

результатів, все ще не повною мірою в цих регіонах забезпечені заходи з мінімізації частоти кесаревих розтинів (КДНЗ — 0,18–0,77), у Чернівецькій, Тернопільській, Львівській областях — прееклампсій та еклампсій вагітних (0,18; 0,29 і 0,57), у Чернівецькій, Львівській та Івано-Франківській областях — коефіцієнта материнської смертності (0,0).

До II групи територій з вищим за середній рівень інтегральної ефективності перинатальної допомоги (ККО — 0,7–0,79) увійшли 13 регіонів (табл. 4). Для цих регіонів були характерні значні диспропорції досягнень КДНЗ різних показників. За даними аналізу, недостатньою залишалася забезпеченість акушер-гінекологами в Луганській, Миколаївській і Закарпатській областях (КДНЗ — 0,59; 0,62 і 0,64), педіатрами-неонатологами — у Закарпатській і Волинській областях (КДНЗ — 0,58 і 0,61) при наднормативній забезпеченості педіатрами-неонатологами в 7 регіонах цієї групи

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Коефіцієнти досягнення нормативних значень показників перинатальної допомоги в регіонах із вищим за середній рівень досягнення ККО, 2021 р.

Показник	Вінницька	Волинська	Закарпатська	Миколаївська	Кірово-градська	Луганська	Одеська	Рівненська	Сумська	Харківська	Хмельницька	Черкаська	Чернігівська
Число акушер-гінекологів, на 10 тис. жіночого населення	0,85	0,83	0,64	0,62	0,67	0,59	0,8	0,87	0,65	0,85	0,86	0,65	0,65
Число педіатрів-неонатологів, на 1000000 народжених живими	1,0	0,61	0,58	0,7	1,0	1,0	0,67	0,72	1,0	1,0	1,0	1,0	0,82
Число акушерських ліжок, на 1000 жінок віком 15–49 років	1,0	0,71	1,0	0,87	0,67	0,79	0,49	0,5	0,87	0,77	0,71	0,84	0,92
Число ліжок для недоношених і хворих новонароджених, на 1000 народжених живими	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	1,0	0,92	1,0	1,0	0,35	0,63	1,0	1,0
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології молочної залози, %	0,99	0,84	0,79	0,98	0,88	0,76	0,83	0,83	0,98	0,52	1,0	0,81	0,92
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології шийки матки, %	0,76	0,7	0,59	0,95	0,75	0,63	0,57	0,85	1,0	0,85	1,0	0,88	0,56
Своєчасність постановки на облік вагітних	0,73	0,89	0,9	0,9	0,96	0,95	0,94	1,0	1,0	0,89	0,98	0,89	0,97
Число анемій, на 100 вагітних	0,55	1,0	1,0	0,76	0,85	0,44	0,83	0,76	1,0	0,83	1,0	0,75	1,00
Число прееклампсій та еклампсій, на 100 вагітних	0,91	0,66	1,0	1,0	1,0	1,0	0,86	1,0	0,8	0,74	0,43	0,7	0,67
Співвідношення безпечних методів абортів до небезпечних	1,0	0,77	0,33	0,37	0,16	1,0	0,53	0,18	0,49	1,0	0,87	0,6	0,2
Число нормальних пологів, %	0,88	0,9	0,94	1,0	0,81	0,96	0,88	0,91	0,5	0,91	0,91	0,98	0,97
Число розроджень вагітних шляхом кесаревого розтину, на 1000 пологів	0,72	0,35	0,27	0,5	0,2	0,34	0,22	0,54	0,31	0,13	0,32	0,57	0,42
Індекс неонатального трансферу, %	0,49	0,03	1,0	0,57	1,0	0,92	0,96	1,0	1,0	0,27	0,12	0,78	1,0
Невиношування вагітності, %	0,69	1,0	0,91	0,95	0,77	0,46	1,0	0,83	0,95	0,96	0,66	0,74	0,51
Число кровотеч у послідовому і післяродовому періодах	0,15	0,21	0,14	0,00	0,23	0,0	0,23	0	0,014	0,34	0,51	0,0	0,0
Число маловагових новонароджених	0,74	0,88	0,44	0,79	0,49	0,6	0,67	0,86	0,85	0,65	0,76	0,78	0,72
Вживання новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні після 168 годин життя, %	0,87	1,0	1,0	0,92	0,96	0,87	0,94	0,87	0,96	0,92	0,95	0,9	1,0
Індекс здоров'я новонароджених, %	0,91	0,93	0,95	0,95	0,95	0,8	0,91	0,9	0,9	0,91	0,9	0,95	0,84
Рівень перинатальної смертності, ‰	0,63	1,0	0,55	0,99	0,84	0,0	0,65	0,14	0,88	0,7	0,73	0,6	0,75
Рівень мертвороодженості, ‰	0,56	1,0	0,18	0,72	0,82	0,0	0,38	0,42	0,76	0,74	0,78	0,46	0,48
Рівень материнської смертності, на 100 тис. живонароджених	0,0	0,0	0,13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Коефіцієнт комплексної оцінки	0,7	0,71	0,7	0,73	0,73	0,7	0,7	0,72	0,78	0,7	0,74	0,71	0,7

Таблиця 5

Коефіцієнти досягнення нормативних значень показників перинатальної допомоги в регіонах із середнім рівнем досягнення ККО, 2021 р.

Показник	Дніпропетровська	Донецька	Житомирська	Запорізька	Київська	Полтавська	Херсонська
Число акушер-гінекологів, на 10 тис. жіночого населення	0,7	0,53	0,65	0,77	0,66	0,75	0,66
Число педіатрів-неонатологів, на 1000000 народжених живими	0,84	1,0	0,89	1,0	0,87	1,0	0,76
Число акушерських ліжок, на 1000 жінок віком 15–49 років	0,78	0,94	1,0	1,0	0,97	0,76	0,91
Число ліжок для недоношених і хворих новонароджених, на 1000 народжених живими	0,76	0,08	0,92	0,09	0,97	0,52	0,97
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології молочної залози, %	0,83	0,83	0,8	0,76	0,84	0,75	0,91
Питома вага хворих, виявлених у ранніх стадіях (I–II), серед хворих з уперше встановленим діагнозом онкології шийки матки, %	0,8	0,66	0,78	0,74	0,79	0,88	0,58
Своєчасність постановки на облік вагітних	0,94	0,96	0,98	0,96	0,9	0,9	1,0
Число анемій, на 100 вагітних	0,51	0,28	1,0	0,94	0,61	0,51	0,78
Число прееклампсій та еклампсій, на 100 вагітних	1,0	0,61	1,0	0,98	0,11	0,37	0,15
Співвідношення безпечних методів абортів до небезпечних	0,55	1,0	0,32	0,33	0,44	1,0	1,0
Число нормальних пологів, %	0,8	0,96	0,82	0,92	0,87	0,96	0,88
Число розроджень вагітних шляхом кесаревого розтину, на 1000 пологів	0,31	0,28	0,13	0,33	0,25	0,36	0,14
Індекс неонатального трансферу, %	0,25	0,77	0,51	0,34	0,79	0,0	0,22
Невиношування вагітності, %	0,25	0,79	0,78	0,78	0,7	0,38	0,96
Число кровотеч у післяродовому і післяродовому періодах, ‰	0,3	0,0	0,14	0,46	0,5	0,67	0,0
Число маловагових новонароджених	0,6	0,6	0,65	0,58	0,4	0,63	0,61
Вживання новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні після 168 годин життя, %	0,96	0,94	0,88	0,92	0,91	0,96	0,7
Індекс здоров'я новонароджених, %	0,84	0,89	0,84	0,88	0,82	0,81	0,84
Рівень перинатальної смертності, ‰	0,49	н/д	0,66	0,55	1,0	1,0	0,5
Рівень мертвонароджуваності, ‰	0,18	н/д	0,58	0,46	0,96	0,84	0,66
Рівень материнської смертності, на 100 тис. живонароджених	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Коефіцієнт комплексної оцінки	0,62	0,66	0,68	0,67	0,69	0,68	0,6

Примітка: н/д — немає даних.

територій. При в цілому наднормативній забезпеченості акушерськими і неонатологічними ліжками, що зумовлено значним зменшенням жінок фертильного віку та живонароджених (з 10,12 тис. і 363,9 тис. у 2017 р. до 9,66 тис. і 271,9 тис. у 2021 р., відповідно), надвисокою була забезпеченість акушерськими ліжками жінок фертильного віку в Івано-Франківській, Львівській, Одеській і Рівненській областях (КДНЗ — 0,4; 0,47; 0,49 і 0,5); неонатальними ліжками — у Донецькій, Закарпатській, Чер-

нівецькій, Харківській і Тернопільській областях (КДНЗ — 0,08; 0,09; 0,3; 0,35 і 0,45). Нижча за середні значення утримувалася частота раннього виявлення злоякісних новоутворень молочної залози в Харківській області (КДНЗ — 0,52), шийки матки — у Чернігівській, Одеській і Запорізькій областях (КДНЗ — 0,56; 0,57 і 0,59, відповідно). Характерно, що майже у всіх регіонах цієї групи на вищому за середній і високому рівні досягнення нормативних значень утримувалася своєчасність постановки на

облік вагітних, нормальних пологів (за винятком Сумської області), частота прееклампсій та еклампсій (за винятком Черкаської області). Суттєві відмінності КДНЗ регіонів цієї групи були характерні для частоти маловагових новонароджених (у 2 рази), невиношування вагітності (у 2,2 рази), анемії вагітних (2,3 рази), співвідношення безпечних і небезпечних видів абортів (у 5 разів), індексу неонатального трансферу (у 33,3 рази). На низькому і нижчому за середній рівень КДНЗ утримувалися у всіх регіонах із вищим за середній рівень ККО частота розроджень шляхом кесаревого розтину та кровотеч у послідовому і післяродовому періодах, а лише високі рівні КДНЗ показників були характерні для частоти виживання новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні (0,87–1,0) та індексу здоров'я новонароджених (0,8–0,95). У всіх регіонах цієї групи відмічалися надвисокі рівні материнської смертності (КДНЗ – 0,0–0,18), у Луганській області – перинатальної смертності та мертвонароджуваності (КДНЗ – 0,0 і 0,0), у Рівненській області – перинатальної смертності (КДНЗ – 0,14), у Закарпатській області – мертвонароджуваності (КДНЗ – 0,18). Близькі до орієнтовних показників перинатальної смертності були характерні лише для Волинської, Миколаївської, Сумської і Кіровоградської областей (КДНЗ – 1,0; 0,95; 0,88 і 0,84), а мертвонароджуваності – для Волинської і Кіровоградської областей (КДНЗ – 1,0 і 0,82).

До III групи увійшли 7 територій з ККО середнього ступеня. При цьому в усіх регіонах цієї групи був низький рівень материнської смертності (КДНЗ – 0,0), частоти розроджень шляхом кесаревого розтину (КДНЗ – 0,13–0,36), низький, нижчий за середній і середній рівні частоти кровотеч у послідовому і післяродовому періодах (КДНЗ – 0,0–0,67), частоти маловагових новонароджених (КДНЗ – 0,4–0,63), нижчий за середній і середній рівні забезпеченості жіночого населення акушер-гінекологами (КДНЗ – 0,53–0,77). Водночас досягнуто вищого за середній і високого рівня забезпеченості педіатрами-неонатологами та акушерськими ліжками (КДНЗ – 1,0–0,76), виявлення на ранніх стадіях злоякісних новоутворень молочної залози (КДНЗ – 0,91–0,79), своєчасності постановки на облік вагітних (КДНЗ – 1,0–0,9), частоти нормальних пологів (КДНЗ – 0,96–0,8), виживання новонародже-

них із дуже малою масою тіла при народженні (КДНЗ – 0,96–0,7), індексу здоров'я новонароджених (КДНЗ – 0,89–0,81).

Як і в інших групах, у групі регіонів із середнім рівнем ККО відмічено значні диспропорції КДНЗ: раннього виявлення раку шийки матки від 0,88 у Полтавській до 0,66 у Донецькій областях; частоти анемії вагітних – від 1,0 у Житомирській і Херсонській областях до 0,28 у Донецькій області; співвідношення безпечних і небезпечних видів абортів – від 1,0 у Донецькій, Полтавській і Херсонській областях до 0,32 у Житомирській області; частоти прееклампсій і еклампсій вагітних – від 1,0 у Дніпропетровській і Житомирській областях до 0,11 у Київській області; індексу неонатального трансферу – від 0,79 у Київській області до 0,0 у Полтавській області; невиношування вагітності – від 0,96 у Херсонській до 0,25 у Дніпропетровській областях. При в цілому низькому, нижчому за середній і середньому рівні КДНЗ компонента результативності (від 0,68 у Київській і Полтавській областях до 0,48 у Дніпропетровській і Херсонській областях) і нульовому рівні КДНЗ материнської смертності на всіх територіях III групи, у Київській і Полтавській областях забезпечено високий рівень КДНЗ перинатальної смертності (1,0) і мертвонароджуваності (0,96 і 0,84).

Висновки

Дані дослідження ефективності перинатальної допомоги в Україні у 2017, 2021 рр. на загальнодержавному і регіональному рівнях за показниками ККО засвідчили достатній (вищий за середній – 0,77 і 0,73) рівень досягнення результатів, що, імовірно, зумовлене переорієнтацією діяльності закладів та установ перинатальної допомоги на доказові медико-організаційні технології.

Негативний тренд ККО перинатальної допомоги за досліджуваний період (темп убутку – 5,19%) зумовлений зниженням рівня КДНЗ компонента результативності з 0,79 до 0,64 за рахунок збільшення за цей період кровотеч у послідовому і післяродовому періодах з 7,1 до 8,9 на 1000 пологів і стрімкого зростання рівня материнської смертності з 12,5 до 42,5 на 100 тис. народжених живими, що, імовірно, зумовлене пандемією COVID-19, при позитивній тенденції КДНЗ компонента структури (0,82 – у 2017 р., 0,86 – у 2021 р.) та компонента діяльності (0,76 і 0,77, відповідно).

Зміни рівня ККО ефективності регіональних систем перинатальної допомоги України у 2021 р. порівняно 2017 р. відбулися у бік зменшення на переважній більшості (15) територій, у бік збільшення – на 9 територіях, при стабілізації цього показника в Рівненській області. Найвищими темпами зменшився рівень ККО перинатальної допомоги (темп убутку – 19,05–15,0%) у Житомирській, Дніпропетровській, Запорізькій і Полтавській областях, а збільшився (темп приросту – 9,37–7,58%) – у Закарпатській, Чернівецькій і Волинській областях.

Зіставлення із середнім по Україні показником ефективності регіональних систем перинатальної допомоги засвідчило, що у 2021 р. середньоукраїнські показники ККО зафіксовано в Кіровоградській і Миколаївській областях, близькі до середньоукраїнських – у Закарпатській, Луганській, Одеській, Харківській, Чернігівській, Черкаській, Волинській і Рівненській областях (нижчі за показник по Україні на 4,1–1,4%), а також у Хмельницькій, Вінницькій і Сумській областях (вищі за показник по Україні на 1,3–8,2%).

У цілому регіональну комплексну оцінку діяльності перинатальної служби у 2021 р. проведено шляхом розподілу регіонів на три групи. Лідерами інтегральної ефективності перинатальної допомоги (І група) із високим рівнем ККО ($\geq 0,80$), що свідчить про досить ефективну діяльність перинатальної служби регіонів, стало місто Київ. До II групи регіонів із вищим за середній рівень ККО (0,7–0,79), що потребує посилення окремих компонентів діяльності закладів та установ перинатальної служби, увійшло 13 регіонів. Суттєві відмінності КДНЗ регіонів цієї групи були характерні для частоти маловагових новонароджених (у 2 рази), невиношування вагітності (у 2,2 рази), анемії вагітних (у 2,3 рази), співвідношення безпеч-

них і небезпечних видів абортів (у 5 разів), індексу неонатального трансферу (у 33,3 рази). На низькому і нижчому за середній рівні КДНЗ утримувався у всіх регіонах із вищим за середній рівень ККО частоти розроджень шляхом кесаревого розтину та кровотеч у післяродовому і післяродовому періодах, материнської смертності. Аутсайдерами інтегральної ефективності перинатальної допомоги (III група регіонів із середнім рівнем ККО – 0,6–0,69), що потребують прийняття управлінських рішень із питань ефективнішої діяльності закладів та установ перинатальної служби, стали 7 територій (Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Запорізька, Київська, Полтавська і Херсонська області).

Інтегральна оцінка ефективності перинатальної допомоги дає змогу визначати ефективність управлінських дій у сфері забезпечення доступності та якості перинатальної допомоги, своєчасно реагувати на зміни в макро- і мікросередовищі, може використовуватися для аналізу й оцінки роботи окремих регіонів, закладів, підрозділів перинатальної допомоги та окремих медичних працівників. Враховуючи, що модель інтегральної оцінки ефективності перинатальної допомоги має динамічні властивості, надалі в міру трансформації сфери охорони здоров'я, досягнення нормативних значень окремих показників комплексної оцінки передбачається їхній перегляд.

Фінансування. Роботу виконано за фінансування НАМН України в межах НДР «Розробити системи аналізу та інтегральної оцінки різних ланок служби охорони здоров'я матері і дитини в сучасних умовах діяльності сфери охорони здоров'я».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості в підготовці статті.

References/Література

1. Antypkin YuH, Lapshyn VF, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko Nlu. (2020). Suchasnyi stan reproduktyvnoho potentsialu zhinok Ukrainy. Reproduktyvna endokrynolohiia. 53: 9–18. [Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Марушко РВ, Дудіна ОО, Бондаренко НЮ. (2020). Сучасний стан репродуктивного потенціалу жінок України. Репродуктивна ендокринологія. 53: 9–18].
2. Dudina OO, Slabkyi HO, Dudnyk SV. (2019). Kompleksna otsinka diialnosti zakladiv ta ustanov perynatalnoi dopomohy. Metodychni rekomendatsii. K.: 34. [Дудіна ОО, Слабкий ГО, Дудник СВ. (2019). Комплексна оцінка діяльності закладів та установ перинатальної допомоги. Методичні рекомендації. К.: 34].
3. Grshybowskyj JL, Smiianov VA, Myronyuk JV et al. (2019). Ten Indicators Which Characterize Medical-Demographic Processes in Adjacent Regions of Ukraine and Poland. Wiadomości Lekarskie. 72 (5; 1): 868–876.
4. Kalynychenko DO. (2019). Kilkisna otsinka reproduktyvnoho potentsialu zhinok rannoho fertylnoho viku. Dovkillia ta zdorov'ia. 3: 11–16. [Калиниченко ДО. (2019). Кількісна оцінка репродуктивного потенціалу жінок раннього фертильного віку. Довкілля та здоров'я. 3: 11–16].

5. Marushko RV, Dudina OO, Marushko TL. (2022). Reproductive losses in Ukraine: current situation. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1 (89): 5–10. [Марушко РВ, Дудіна ОО, Марушко ТЛ. (2022). Репродуктивні втрати в Україні: сучасна ситуація. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 1 (89): 5–10]. doi: 10.15574/PP.2022.89.5.
6. MOZ Ukraine, DU «UISD MOZ Ukraine». (2018). *Shchorichna dopovid pro stan zdorov'ia naseleння, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorov'ia Ukrainy. 2017 rik*. Kyiv: MVTs «Medinform»: 458. [МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». (2018). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. Київ: МВЦ «Медінформ»: 458].
7. MOZ Ukraine, DZ «Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukraine». (2022). *Stan zdorov'ia zhinochoho naseleння v Ukraini za 2021 roku (za terytoriiamy, shcho pidkontrolni Ukraini)*. Kyiv [МОЗ України, ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». (2022). Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2021 роки (за територіями, що підконтрольні Україні). Київ].
8. MOZ Ukraine, DZ «Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukraine». (2022). *Monitorynh yakosti nadannia medychnykh posluh pid chas reformuvannia akushersko-pediatrychnoi dopomohy naseleńniu Ukrainy u zakladakh okhorony zdorov'ia, shcho perebuvaiut u sferi upravlinnia MOZ Ukrainy. Analitychno-statystychnyi dovidnyk protiahom 12 misiatsiv 2017–2021 rokiv*. Kyiv [МОЗ України, ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». (2022). Моніторинг якості надання медичних послуг під час реформування акушерсько-педіатричної допомоги населенню України у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України. Аналітично-статистичний довідник протягом 12 місяців 2017–2021 років. Київ].
9. Sehyda E. (2020). *Strukturno-dynamycheskye osobennosti rozhdaemosti v Ukraine v KhKhI veke*. Mohylevskiy merydyan. 21; 1–2 (49–50): 21–26. [Сегида Е. (2020). Структурно-динамические особенности рождаемости в Украине в XXI веке. *Могилевский меридиан*. 21; 1–2 (49–50): 21–26].
10. Slabkyi HO, Dudina OO, Dudnyk SV. (2019). *Kompleksna otsinka diialnosti zakladiv perynatalnoi dopomohy Ukrainy. Ukraina. Zdorov'ia natsii*. 1 (54): 79–87. [Слабкий ГО, Дудіна ОО, Дудник СВ. (2019). Комплексна оцінка діяльності закладів перинатальної допомоги України. Україна. *Здоров'я нації*. 1 (54): 79–87].
11. Tsvihun IA. (2013). *Demografichna bezpeka Ukrainy ta napriamy yii rehuliuвання (monohrafiia)*. Kam'ianets-Podilskiy. Vydavets PP Zvoleiko D.H.: 400. [Цвігун ІА. (2013). Демографічна безпека України та напрямки її регулювання (монографія). Кам'янець-Подільський. Видавець ПП Зволейко Д.Г.: 400].
12. Zhyłka NJ, Myronjuk IS, Slabkyi GO. (2018). *Characteristics of Some Indicators of Reproductive Health of the Female Population of Ukraine*. *Wiadomości Lekarskie (Poland)*. LXXI; 9: 1803–1808.

Відомості про авторів:

Марушко Ростислав Володимирович — д. мед. н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел. 484-18-71. <https://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Гойда Ніна Григорівна — д. мед. н., проф., Професор кафедри управління охороною здоров'я Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупіка імені П.Л.Шупіка. Адреса: м Київ, вул. Дорогожицького, 9; тел. 205-49-90. <https://orcid.org/0000-0001-6625-0078>.

Дудіна Олена Олександрівна — к. мед. н., ст. н. с., пров. н. с. науково-організаційного відділення ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел. 483-92-59. <https://orcid.org/0000-0001-9828-976X>.

Марушко Тетяна Лемарівна — к. мед. н., ст. н. с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-59. <https://orcid.org/0000-0001-5139-882X>.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.321/.322-036.11-053.2-06-07

О.К. Колоскова¹, А.Л. Косаковський², Л.А. Іванова¹, І.Б. Горбатюк¹

Клінічна шкала тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту в дітей: обґрунтування та діагностичні можливості

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 37-44; doi 10.15574/PP.2023.93.37

For citation: Koloskova OK, Kosakovskiy AL, Ivanova LA, Horbatiuk IB. (2023). Clinical scale of severity of the course of acute tonsillopharyngitis in children: justification and diagnostic possibilities. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 37-44. doi: 10.15574/PP.2023.93.37.

Мета — розробити просту, констеляційну клінічну систему оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту (ГТФ) у дітей для оптимізації етіотропного лікування шляхом зменшення необґрунтованої антибіотикотерапії.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 102 дитини з ГТФ. Використовували розроблену шкалу оцінки тяжкості перебігу ГТФ. Оцінку клінічних симптомів із калькуляцією балів здійснювали щодня, упродовж 7 днів стаціонарного лікування. З метою порівняльного аналізу, як «золотий» стандарт використовували оцінку симптомів ГТФ за шкалою Mclssac. Для верифікації стрептококової етіології ГТФ, застосовували швидкий тест виробництва «Dectra Pharm» (Франція) — Стрептатест.

Результати. Показники діагностичної цінності розробленої шкали тяжкості у встановленні стрептококової етіології ГТФ (оцінка ≥ 45 балів) перевищують оцінку за шкалою Mclsaac (сума балів ≥ 4), чутливість — 85,7% (проти 77,1%), специфічність — 76,1% (проти 31,3%), позитивна передбачувана цінність — 78,2% (проти 52,8%), негативна передбачувана цінність — 84,2% (проти 57,7%). Сумарна оцінка за шкалою тяжкості (≥ 45 балів) значно підвищує ризик ГТФ, спричиненого БГСА: відношення шансів (ВШ) — 19,0, відносний ризик (ВР) — 4,94, атрибутивний ризик (АР) — 0,62. Сумарна оцінка ≥ 35 балів на 3-тю добу стаціонарного лікування, асоціює зі статистично вірогідним ризиком відсутності стрептококової інфекції ротоглотки: ВШ — 2,3, ВР — 1,45, АР — 0,2.

Висновки. Розроблена шкала тяжкості перебігу ГТФ дає змогу впродовж перших 3 днів статистично достовірно виявити виразніший запальний процес, викликаний *Str. pyogenes*, та оптимізувати тактику етіотропної терапії. Особливо корисною ця констеляційна система є в умовах обмеження ресурсів і неможливості застосування швидких Стрептатестів, за сумнівних або суперечливих результатів оцінки за шкалою Mclsaac або ж у разі застосування стратегії відстроченого призначення антимікробних засобів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гострий тонзилофарингіт, етіологія, β -гемолітичний стрептокок групи А, шкала тяжкості.

Clinical scale of severity of the course of acute tonsillopharyngitis in children: justification and diagnostic possibilities

O.K. Koloskova¹, A.L. Kosakovskiy², L.A. Ivanova¹, I.B. Horbatiuk¹

¹Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to develop a simple, constellational clinical system for assessing the severity of the course of acute tonsillopharyngitis (ATP) in children to optimize etiotropic treatment by reducing unreasonable antibiotic therapy.

Materials and methods. We observed 102 children with ATP. A developed scale for assessing the severity of the course of ATP was used to monitor children. Evaluation of clinical symptoms with calculation of points was carried out daily, during 7 days of inpatient treatment. For the purpose of comparative analysis, as a "golden" standard, we used the assessment of symptoms of ATP according to the Mclssac scale. A rapid test manufactured by Dectra Pharm (France) — Streptatest was used to verify the etiology of ATP caused by group A β -hemolytic streptococcus.

Results. Indicators of the diagnostic value of the developed severity scale in establishing the streptococcal etiology of ATP (score ≥ 45 points) exceed the Mclsaac scale score (sum of points ≥ 4), in particular, sensitivity — 85.7% (vs. 77.1%), specificity — 76.1% (against 31.3%), positive predicted value 78.2% (against 52.8%), negative predicted value — 84.2% (against 57.7%).

The total score on the severity scale, which is 45 points or more, significantly increases the risk of ATP caused by β -hemolytic streptococcus of group A: odds ratio (OR) — 19.0, relative risk (RR) — 4.94, absolute risk (AR) — 0.62, which can be considered an indication for appointment of antibacterial therapy for hospitalized patients. A total score of ≥ 35 points on the 3rd day of inpatient treatment, is associated with a statistically significant risk of the absence of streptococcal infection of the oropharynx, and therefore is an indication to cancel the use of antibiotics: OR — 2.3, RR — 1.45, AR — 0.2.

Conclusions. The developed scale of the severity of the course of ATP allows to extend the first 3 days to statistically reliably detect a more pronounced inflammatory process caused by *Str. Pyogenes* and optimize tactics of etiotropic therapy. This constellation system is especially useful in conditions of limited resources and the impossibility of using rapid Streptatests, when obtaining dubious or contradictory results of the Mclsaac scale assessment, or when applying the strategy of delayed appointment of antimicrobial agents.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, acute tonsillopharyngitis, etiology, group A β -hemolytic streptococcus, severity scale.

Вступ

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) — інфекційне запалення слизової оболонки та лімфаденоїдних структур ротоглотки, а біль у горлі (ангіна) як основний його симптом є найчастішою причиною звернення по медичну допомогу або самолікування. Через великий спектр захворювань, що супроводжуються ангіною, діагностика етіології ГТФ все ще є проблемою, оскільки до лікування таких хворих залучається широке коло спеціалістів — від сімейних лікарів до фахівців вузького профілю, а переважання уразливості патологічним процесом вікової групи пацієнтів віком 5–15 років призводить до значних пропусків занять у закладах освіти та часткової непрацездатності дорослих по догляду за хворими дітьми.

Етіологічні чинники ГТФ є різноманітними і корелюють із віком хворої дитини. У середньому 60–90% випадків зумовлені вірусними патогенами, частка бактеріальних збудників коливається в межах 15–30%. Найважливішим збудником бактеріального тонзиліту є *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А — БГСА), виявлення та ерадикація якого є важливим завданням [13], оскільки інфекція, викликана цим збудником, потребує лікування із застосуванням антибактеріальної терапії. Вважають, що катаральні симптоми (ринорея, чхання, кашель), а також шлунково-кишкова дисфункція і діарея вказують на наявність вірусних збудників, хоча окремими дослідниками не встановлено статистично значущих відмінностей за частотою виявлення БГСА в дітей з катаром дихальних шляхів і без нього [24]. Більше того, виявлення шляхом засіву на живильні середовища інших бактеріальних коменсалів не підтверджує бактеріальної інфекції в симптоматичних пацієнтів, проте свідчить про вірусну етіологію ГТФ. І навіть на сьогодні не існує єдиного параметра, щоб відрізнити вірусний тонзиліт від бактеріального або ж чітко діагностувати причинну роль БГСА [25].

Існує думка, що ряд окремих симптомів ГТФ має більшу виразність за наявності причинної ролі БГСА, з якою відповідно корелюють [20], а декілька клінічних знахідок мають дискримінаційну цінність у вирішенні *S. pyogenes* від інших причин ГТФ. Це, зокрема, значне почервоніння слизової ротоглотки, лихоманка на рівні фебрильних цифр та швидке від початку захворювання звернення по медичну допомогу.

Дещо вища частота виявлення цих симптомів у когортах дорослих хворих на стрептококовий ГТФ лягла в основу констеляційної ймовірнісної шкали Centor, яка для пацієнтів дитячого віку адаптована McIsaac [15]. Проте здатність досвідчених лікарів передбачити позитивний результат засіву на *S. pyogenes* зі слизової оболонки ротоглотки характеризується помірними чутливістю та специфічністю в діапазоні 55–74% і 58–76% відповідно. З метою підвищення чутливості і специфічності розроблені правила ухвалення клінічних рішень на основі сукупності фізичних ознак і симптомів [18].

Звісно, основною метою розроблення і впровадження таких діагностичних систем було ефективне виокремлення бактеріальних (і насамперед стрептококового) від вірусних ГТФ [4] для ерадикації піогенного стрептокока та запобігання розвитку гнійних і негнійних ускладнень [16]. Наразі широко рекомендують застосування з цією метою системи оцінки «Fever PAIN» [12], що охоплює такі симптоми, як лихоманка протягом останніх 24 год до консультації в поєднанні з: P = нагноєння, A = швидке звернення (протягом 3 днів після появи симптомів), I = запалені мигдалики, N = немає кашлю/нежитю [9]. Але ці системи не мають вирішального значення для діагностики тяжкості захворювання, наслідком чого є широке призначення антимікробних засобів без урахування цього вагомого клінічного фактора.

Безсумнівно, на сьогодні особливої актуальності набула проблема неналежного застосування антибіотиків при інфекціях верхніх дихальних шляхів [6,8], зокрема при ГТФ, оскільки надзвичайно важливо запобігти надмірному призначенню антибіотиків при запальному процесі, не спричиненому БГСА [7]. Слід підкреслити, що для діагностування ГТФ, спричиненого БГСА, дослідження крові мають нижчу чутливість і специфічність порівняно з клінічними системами оцінки, а додаткові лабораторні дослідження не можуть істотно підвищити точність діагностики [2]. При цьому така діагностична невизначеність, спричинена недостатньою точністю та інформаційною цінністю доступних клініко-лабораторних методів обстеження, призводить до підвищення частоти призначення антимікробних засобів при ГТФ [23].

З метою зменшення тягаря необґрунтованої, а тому почасти шкідливої, антибіотикотерапії при ГТФ у дітей [11], Американським товариством інфекціоністів (IDSA) у 2012 р. рекомен-

довано використання швидких діагностичних стрептатестів [17], які характеризуються чутливістю 85–90% і специфічністю 90–100% [3]. Оскільки швидкі стрептатести супроводжуються хибно негативними результатами приблизно у 14% випадків, для поліпшення їхньої чутливості наразі розроблено швидкі тести на нуклеїнові кислоти (RNATs) [1], які за аналогічної специфічності (95,1%) мають кращу чутливість (97,5%) у виявленні БГСА. Проте вони поки що не є широко доступними для лікарів.

На думку К. Stelter [19], діагноз гострого тонзиліту все ж залишається переважно клінічним, повсякчас складно відрізнити вірусну інфекцію від бактеріальної. Таким чином, клінічні діагностичні підходи, особливо в умовах обмежених ресурсів, не втрачають актуальності [5] і дають змогу, спираючись на результати діагностичних тестів, використати клінічний досвід в оптимізації етіотропного лікування дітей, хворих на ГТФ. З цієї точки зору, моніторинг сукупності симптомів захворювання, що відображає тяжкість його перебігу, є доволі перспективним додатковим компонентом у діагностичному процесі.

Мета дослідження — розробити просту, констеляційну клінічну систему оцінки тяжкості перебігу ГТФ у дітей для оптимізації етіотропного лікування шляхом зменшення необґрунтованої антибіотикотерапії.

Матеріали та методи дослідження

Піднашим спостереженням перебувало 102 дитини, які з приводу ГТФ отримували стаціонарне лікування в умовах відділення крапельних інфекцій ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Діагноз встановлювали відповідно до чинних стандартів діагностики та лікування хворих на ГТФ. Частка хлопчиків сягала 48%, дівчаток — 52% від обстеженої когорти хворих, питома вага мешканців міст та сільських поселень становила 54% і 46% відповідно. Середній вік дітей сягав $8,6 \pm 0,49$ року (мінімальний — 1,5 року, максимальний — 17 років). До стаціонару діти надходили в середньому на $3,1 \pm 0,25$ доби захворювання, а тривалість госпіталізації становила в середньому $9,3 \pm 0,22$ доби (мінімальна — 5 дб, максимальна — 16 дб).

Для спостереження за дітьми використовували розроблену шкалу оцінки тяжкості перебігу ГТФ. Ця шкала складається з 4 блоків (скарги, загальні прояви хвороби, локальні зміни на миг-

даликах, стан регіонарних лімфатичних вузлів) і включає 30 клінічних ознак. Виразність кожної клінічної ознаки оцінювали від 0 до 4 балів таким чином: 0 балів — відсутність симптому, 1 бал — помірні прояви, 2 бали — середні, 3 бали — виражені, 4 бали — значно виражені прояви.

Блок скарги передбачав оцінювання таких ознак, як біль у горлі, утруднення під час ковтання, дискомфорт у горлі, трагусна реакція, головний біль, біль у животі, блювання, неприємний запах з рота, нездужання, відмова від їжі, кашель, нежить, висипання на тілі. До **блоку загальних проявів** хвороби відносили лихоманку ($37,5\text{--}38^\circ\text{C}$ — 1 бал, $38,0\text{--}38,5^\circ\text{C}$ — 2 бали, $38,5\text{--}39^\circ\text{C}$ — 3 бали, $39\text{--}40^\circ\text{C}$ — 4 бали), інтоксикаційний синдром, в'ялість, сонливість, катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів, диспептичні прояви. **Оцінка Status localis** полягала в моніторингу набряку та гіперемії слизової оболонки ротоглотки, енантеми, а також гіпертрофії, гіперемії та рихлості піднебінних мигдаликів, нашарування на мигдаликах (1 бал — поодинокі, 2 бали — покривають окремі ділянки по всьому мигдалику, 3 бали — покривають усю поверхню мигдалика). Окремо оцінювали **реакцію регіонарних лімфатичних вузлів** за такими ознаками: збільшення, болючість під час пальпації, величина.

Оцінку клінічних симптомів із калькуляцією балів здійснювали щодня, упродовж 7 дб стаціонарного лікування. Отже, максимальна кількість балів, за найвиразнішої тяжкості всіх клінічних ознак, могла сягнути 120 балів.

З метою порівняльного аналізу діагностичної цінності розробленої нами шкали, як «золотий» стандарт застосовували оцінку симптомів ГТФ за шкалою McIssac, згідно з якою, за ≥ 4 балів імовірність наявності *Str. pyogenes* незначно перевищує 50%. Окрім того, враховували швидкість госпіталізації відносно доби початку захворювання як імовірнісний критерій системи «Fiver PAIN», що свідчить про наявність *Str. pyogenes*.

Дотримуючись принципів Гельсінської декларації та отримавши інформовану згоду батьків, ми провели параклінічне обстеження пацієнтів із визначенням показників загального аналізу крові та вмісту в сироватці С-реактивного білка на 1-шу добу госпіталізації. Сироватковий вміст С-реактивного білка (мг/л) визначали напівкількісним методом за допомогою реактивів «DAC-SpectroMed S.R.L.» у клініко-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

імунологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Для верифікації стрептокової етіології ГТФ, обумовленого БГСА, застосовували швидкий тест виробництва «Dextra Pharm» (Франція) – Стрептатест, керуючись інструкцією виробника. Позитивний результат тесту не потребував бактеріологічного підтвердження і свідчив про інфекцію, спричинену *Str. pyogenes*.

Аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 6» StatSoft I Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «Pt» (критерій Стюдента), «Pφ» (метод куткового перетворення Фішера) за ймовірності помилки <5%. Діагностичну цінність клінічних і параклінічних результатів вивчали, виходячи з їх чутливості, специфічності, позитивної і негативної передбачуваної цінності, а також посттестової ймовірності певної події за досягнення позитивного або негативного результату тесту. Ризик реалізації події вивчали з урахуванням атрибутивного (АР), відносного (ВР) ризиків і відношення шансів (ВШ) події з визначенням їхніх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ). Кореляцію між окремими компонентами визначали за допомогою непараметричного методу Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що відносно рання (до 3-ї доби від початку захворювання) госпіталізація дітей до стаціонару з приводу захворювання на ГТФ відмічалася у 73,5% випадків, що підкреслювало відносну тяжкість клінічного перебігу та недостатню ефективність попереднього лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі та могло бути пов'язане зі стрептоковою етіологією захворювання. Так, середня сума балів за шкалою McIsaac у когорті хворих становила $4,07 \pm 0,11$ бала (мінімально – 1 бал, максимально – 5 балів), а частка дітей, в яких така констеляція оцінок окремих симптомів ГТФ сягала ≥ 4 балів, дорівнювала 72,5%, причому ці діти госпіталізовані на $3,01 \pm 0,21$ добу захворювання.

Слід зазначити, що хворі з позитивним результатом швидкого Стрептатесту надходили до відділення в середньому на $3,7 \pm 0,35$ до-

би хвороби, а діти з негативними результатами цього тесту – вже на $2,8 \pm 0,17$ доби захворювання ($P < 0,05$), що не узгоджується зі зв'язком швидкого звернення по медичну допомогу та стрептокової етіології ГТФ у дитячому віці. Так, 76,1% хворих із негативним результатом швидкого Стрептатесту та 68,5% ($P > 0,05$) дітей із стрептокок-асоційованою ангіною були госпіталізовані до 3-ї доби хвороби включно. Отже, у нашому дослідженні швидка від початку захворювання госпіталізація до стаціонару хворих дітей не відображала ризику етіологічної ролі в розвитку ГТФ БГСА.

Аналіз діагностичної цінності суми балів за шкалою McIsaac проводили, виходячи з того, що вона відповідала ≥ 4 балам у 77,1% дітей з підтвердженою стрептоковою інфекцією горла та у 68,7% ($P > 0,05$) хворих із негативним результатом Стрептатесту. При цьому середній результат бальної оцінки симптомів на момент госпіталізації дітей до стаціонару становив $4,35 \pm 0,16$ бала (мінімально – 2 бали, максимально – 5 балів) за позитивного Стрептатесту проти $3,92 \pm 0,14$ бала (мінімально – 1 бал, максимально – 5 балів) ($P_t = 0,05$) за негативного швидкого Стрептатесту. Отже, у нашій роботі діагностична цінність суми балів ≥ 4 за шкалою McIsaac у виявленні випадків ГТФ, спричиненого БГСА, характеризувалася: чутливістю – 77,1% (95% ДІ: 67,57–84,96), специфічністю – 31,3% (95% ДІ: 22,36–41,38), позитивною передбачуваною цінністю – 52,88% (95% ДІ: 44,44–61,20), негативною передбачуваною цінністю – 57,75% (95% ДІ: 43,49–71,14). За позитивного результату цього діагностичного прийому посттестова ймовірність позитивного швидкого Стрептатесту зростала на 12,68%, а за недосягнення 4 балів – знижувалася на 7,75%. Водночас доволі низькими виявилися показники клініко-епідеміологічного ризику стрептокової інфекції в дітей із сумою балів за шкалою McIsaac ≥ 4 балів: ВШ – 1,53 (95% ДІ: 0,82–2,87), ВР – 1,25 (95% ДІ: 1,06–1,48), АР – 0,10.

Клінічні особливості перебігу ГТФ відповідно до запропонованої нами шкали тяжкості визначалися в загальній когорті хворих таким чином: на момент госпіталізації середній бал становив $43,2 \pm 1,09$ (мінімально – 20 балів, максимально – 68 балів), на 3-тю добу лікування – $29,9 \pm 0,94$ бала (мінімально – 3 бали, максимально – 59 балів), а на 7-му добу стаціонар-

ного лікування – $7,6 \pm 0,59$ балу (мінімально – 1 бал, максимально – 27 балів).

Упродовж перших трьох днів стаціонарного лікування відмічалися статистично достовірні відмінності в тяжкості перебігу ГТФ, спричиненого *Str. pyogenes*. Тяжкість перебігу гострого тонзиліту оцінювалася за розробленою нами шкалою впродовж тижня госпіталізації в балах. Динамічні показники даної бальної оцінки наведені на рисунку 1.

Так, на 1-шу добу стаціонарного лікування в дітей з позитивними результатами швидкого Стрептатесту тяжкість перебігу ГТФ за розробленою нами шкалою оцінювалася в середньому у $44,6 \pm 1,65$ бала (мінімально – 20 балів, максимально – 68 балів), на 3-тю добу лікування – у $29,7 \pm 1,79$ бала (мінімально – 3 бали, максимально – 59 балів), а на 7-му добу – у $7,5 \pm 0,99$ бала (мінімально – 1 бал; максимально – 27 балів). У дітей, у яких БГСА була виключена, ці показники тяжкості перебігу ГТФ становили відповідно $42,4 \pm 1,41$ бала (мінімально – 20 балів, максимально – 66 балів) ($P < 0,05$), $30,0 \pm 1,09$ бала (мінімально – 13 балів, максимально – 51 бал) ($P < 0,05$) та $7,7 \pm 0,75$ бала (мінімально – 1 бал, максимально – 21 бал) ($P > 0,05$). За наведеними даними, оцінка тяжкості перебігу запального процесу згідно із запропонованою нами шкалою в цілому відображала наявність стрептокок-асоційованої ангіни, викликаної БГСА.

У таблиці 2 наведено показники клініко-епідеміологічного ризику наявності стрептококового ГТФ на момент госпіталізації до стаціонару за бальною оцінкою за шкалою тяжкості, яка становила ≥ 45 балів, порівняно з оцінкою ≥ 4 балів за шкалою McIssac.

На момент госпіталізації пацієнтів до стаціонару бальна оцінка за шкалою тяжкості,

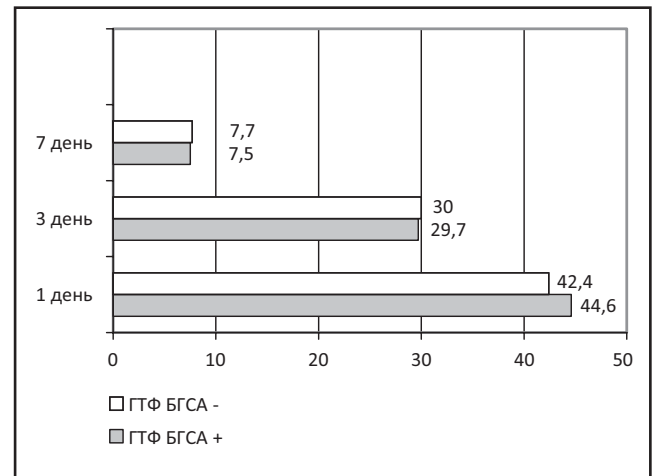


Рис. 1. Динамічна характеристика тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту у дітей з БГСА+ та БГСА-, у балах

яка становила ≥ 45 балів, значно підвищувала ризик наявності стрептококового ГТФ: ВШ – 19 (95% ДІ: 9,24–39,3), ВР – 4,94 (95% ДІ: 3,45–7,07), АР – 0,62. Окрім того, як прогностичний щодо стрептококового ГТФ клінічний тест, ця оцінка за нашою шкалою мала кращі показники діагностичної цінності, ніж наведена вище оцінка ≥ 4 балів за шкалою McIssac. Так, чутливість запропонованого нами клінічного тесту ≥ 45 балів на момент госпіталізації становила 85,7% (95% ДІ: 77,2–91,9), специфічність – 76,1% (95% ДІ: 66,5–84,1), позитивна передбачувана цінність – 78,2% (95% ДІ: 69,2–85,5), негативна передбачувана цінність – 84,2% (95% ДІ: 74,9–91,1). За умови досягнення цієї суми балів на 1-шу добу госпіталізації посттестова ймовірність наявності стрептокок-асоційованого ГТФ зростала на 28,2%, а за умови отримання меншої суми балів імовірність цієї події знижувалася на 34,1%. Отже, застосування такого діагностичного доступного клінічного прийому за госпіталізації дітей з приводу ГТФ володіє кращими інформаційними можливо-

Таблиця 1

Показники клініко-епідеміологічного ризику наявності стрептококового гострого тонзилофарингіту в 1 добу госпіталізації за бальною оцінкою за шкалою тяжкості (≥ 45 балів), порівняно з оцінкою за шкалою McIssac (≥ 4 балів)

Показники клініко-епідеміологічного ризику	Клінічна шкала	
	тяжкості ≥ 45	McIssac ≥ 4
Чутливість (95% ДІ)	85,7 (77,2–91,9)	77,1 (67,57–84,96)
Специфічність (95% ДІ)	76,1 (66,5–84,1)	31,3 (22,36–41,38)
Позитивно-передбачувана цінність (95% ДІ)	78,2 (69,2–85,5)	52,88 (44,44–61,20)
Негативно-передбачувана цінність (95% ДІ)	84,2 (74,9–91,1)	57,75 (43,49–71,14)
Відношення шансів (95% ДІ)	19 (9,24–39,3)	1,53 (0,82–2,87)
Відносні ризики (95% ДІ)	4,94 (3,45–7,07)	1,25 (1,06–1,48)
Атрибутивні ризики, %	0,62	0,10

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стями щодо виявлення пацієнтів, інфікованих *Str. pyogenes*.

Слід зазначити, що використання цілеспрямованої антибактеріальної терапії в лікуванні хворих на стрептококовий ГТФ супроводжувалося кращими темпами редукції симптомів тяжкості на 3-тю добу захворювання, ніж у дітей із нестрептококовим інфекційно-запальним процесом. Так, оцінка тяжкості симптомів захворювання, яка відповідала ≥ 35 балам на 3-тю добу стаціонарного лікування, мала місце у 32,3% дітей з нестрептококовим запальним процесом і лише в 17,1% дітей, інфікованих БГСА ($P < 0,05$).

На нашу думку, ця оцінка за шкалою тяжкості може застосовуватися як прогностичний маркер відсутності стрептокової інфекції ротоглотки з такими показниками клініко-епідеміологічного ризику цієї події: ВШ – 2,3 (95% ДІ: 1,2–4,5), ВР – 1,45 (95% ДІ: 1,02–2,4), АР – 0,2. За досягнення на 3-тю добу лікування оцінки тяжкості ≥ 35 балів посттестова ймовірність відсутності стрептокової інфекції зростала на 18,4%, але за негативного результату цього клінічного тесту посттестова вірогідність даної події зменшувалася лише на 5,05%. Такий клінічний тест володів специфічністю 82,9% (95% ДІ: 74,1–89,7) відносно нестрептокової етіології ГТФ у дітей, хоча чутливість такого діагностичного прийому була доволі низькою (32,3%).

Водночас динамічний аналіз компонентів запропонованої нами шкали тяжкості характеризувався сталими кореляціями між швидкістю звернення по медичну допомогу і сумою балів тяжкості захворювання на 1-шу добу госпіталізації ($r=0,20$, $P < 0,05$), причому остання асоціювала із сумою балів на 3-тю ($r=0,86$, $P < 0,05$) і на 7-му добу лікування ($r=0,46$, $P < 0,05$), а та-

кож встановлено кореляцію між сумою балів тяжкості перебігу ГТФ на 3 і 7-му добу стаціонарного лікування ($r=0,63$, $P < 0,05$).

Отже, шкалу тяжкості перебігу ГТФ при наведених точках розподілу даних доцільно використовувати на момент госпіталізації хворих на 1-шу добу для підтвердження ймовірності інфекції, спричиненої *Str. pyogenes*, а на 3-тю добу стаціонарного лікування – для оптимізації її виключення.

Цікавим було проаналізувати, чи асоціювала сумарна оцінка клінічних симптомів за шкалою McIsaac із тяжкістю подальшого перебігу ГТФ у дітей. Динамічні показники бальної оцінки наведені на рисунку 2.

Дійсно, у пацієнтів з оцінкою 1–3 бали за шкалою McIsaac на 1-шу добу тяжкість інфекційно-запального процесу оцінювалася в середньому у $40,8 \pm 2,29$ бала (мінімально – 20 балів, максимально – 59 балів), а у хворих з оцінкою 4–5 балів за шкалою McIsaac – у $44,6 \pm 1,19$ бала (мінімально – 20 балів, максимально – 68 балів) ($P < 0,05$). На 3-тю добу лікування ці показники становили відповідно $26,5 \pm 2,03$ бала (мінімально – 3 бали, максимально – 47 балів) та $31,3 \pm 1,00$ бала (мінімально – 13 балів, максимально – 59 балів) ($P < 0,05$); а на 7-му добу стаціонарного лікування – $8,5 \pm 1,38$ бала (мінімально – 1 бал, максимально – 21 бал) та $7,3 \pm 0,64$ бала (мінімально – 1 бал, максимально – 27 балів) ($P > 0,05$). Отже, оцінка за нашою шкалою тяжкості перебігу ГТФ у дітей упродовж перших трьох днів стаціонарного лікування відображує оцінку за шкалою McIsaac та узгоджується з результатами Стрептатесту, оскільки дає змогу виявити виразніший запальний процес, викликаний *Str. pyogenes*.

На нашу думку, в умовах обмеження ресурсів і неможливості застосування швидких Стрептатестів, за сумнівних або суперечливих результатів оцінки за шкалою McIsaac або ж у разі застосування стратегії відстроченого рецепта на антимікробні засоби [13], динамічне застосування запропонованої нами шкали тяжкості може виступати переконливим аргументом щодо оптимізації у призначенні антибіотикотерапії [25]. Такий висновок співпадає з думкою інших дослідників [22], які на прикладі дорослих пацієнтів із ГТФ також отримали підтвердження користі застосування клінічної оцінки тяжкості інфекційно-запального процесу у хворих

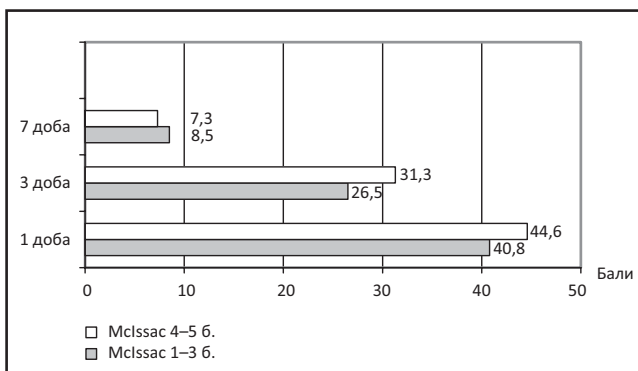


Рис. 2. Динамічна характеристика тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту за шкалою McIsaac у дітей із сумою балів 1–3 порівняно з 4–5

з його тяжким і середньотяжким перебігом. Аналіз динаміки редукції запального процесу за допомогою системної оцінки тяжкості ГТФ може слугувати джерелом важливої інформації для оцінювання медикаментозних втручань у плацебоконтрольованих дослідженнях [26]. Ряд інших дослідників [10] отримали дані, які свідчили про відсутність переваг швидких тестів на виявлення антигена стрептокока перед клінічною оцінкою перебігу ГТФ щодо тактики антимікробного лікування, оскільки ризик редукції симптомів за використання клінічного методу був вищим (коефіцієнт ризику — 1,30 (95% ДІ: 1,03–1,63) проти 1,11 (95% ДІ: 0,88–1,40), що сприяло зменшенню навантаження антибіотиками.

Проведена в нашій роботі оцінка результатів загальноклінічного обстеження, зокрема, гемограми периферичної крові та сироватково-го вмісту С-реактивного білка, показала, що в цілому вони відображали наявність запального процесу, але не володіли діагностичною цінністю щодо підтвердження стрептокової етіології ГТФ. Проте абсолютний вміст еритроцитів і рівень гемоглобіну в гемограмі периферичної крові в дітей із нестрептоковим ГТФ виявився статистично достовірно вищим, ніж у хворих, інфікованих *Str. pyogenes*. Водночас абсолютний вміст лейкоцитів і відсоткова частка окремих їхніх форм (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів) імовірно не відрізнялися залежно від етіології ГТФ. Показано, що сироватковий рівень С-реактивного білка в дітей зі стрептоковим ГТФ становив $5,89 \pm 0,98$ мг/л, а в решти пацієнтів — $4,48 \pm 0,83$ мг/л ($P > 0,05$). Не встановлено статистично достовірних розбіжностей за показниками загального аналізу крові та вмістом С-реактивного білка у хворих залежно від суми балів за шкалою McIssac. Водночас слід зауважити, що в нашому дослідженні сироватковий вміст С-реактивного білка не корелював з основними клінічними симптомами тяжкості і показниками лейкограми периферичної крові, хоча останні мали слабкий позитивний кореляційний зв'язок із сумою балів за шкалою McIssac ($r = 0,34$, $P < 0,05$). Ці результати лише частково співпадають із даними інших дослідників [21], які в дослідженні дорослих хворих встановили кореляцію оцінки тяжкості ГТФ із вмістом лей-

коцитів у периферичній крові і рівнем С-реактивного білка.

Висновки

Розроблена шкала тяжкості перебігу ГТФ дає змогу оптимізувати тактику етіотропної терапії ГТФ у дітей в умовах стаціонарного лікування, вона узгоджується з оцінкою за шкалою McIsaac, зіставляювана з результатами Стрептатесту, оскільки впродовж перших трьох діб дає змогу статистично достовірно виявити виразніший запальний процес, викликаний *Str. pyogenes*. Особливо корисною ця констеляційна система є в умовах обмеження ресурсів і неможливості застосування швидких Стрептатестів, за сумнівних або суперечливих результатів оцінки за шкалою McIsaac або ж у разі застосування стратегії відстроченого рецепта на антимікробні засоби.

Показники діагностичної цінності розробленої шкали тяжкості у встановленні стрептокової етіології ГТФ (оцінка ≥ 45 балів) перевищують оцінку за шкалою McIsaac (сума балів ≥ 4), чутливість — 85,7% (проти 77,1%), специфічність — 76,1% (проти 31,3%), позитивна передбачувана цінність — 78,2% (проти 52,8%), негативна передбачувана цінність — 84,2% (проти 57,7%).

Сумарна оцінка за шкалою тяжкості, яка становила ≥ 45 балів, значно підвищує ризик ГТФ, спричиненого БГСА: ВШ — 19,0, ВР — 4,94, АР — 0,62, що може вважатися підставою для призначення антибактеріальної терапії після госпіталізації хворих до стаціонару.

Сумарна оцінка ≥ 35 балів на 3-тю добу стаціонарного лікування, згідно зі шкалою тяжкості перебігу ГТФ у дітей, асоціює зі статистично вірогідним ризиком відсутності стрептокової інфекції ротоглотки, а отже, є підставою для відміни застосування антибіотиків: ВШ — 2,3, ВР — 1,45, АР — 0,2.

Після досягнення на 3-тю добу лікування оцінки тяжкості ≥ 35 балів посттестова ймовірність відсутності стрептокової інфекції зростає на 18,4%, а в разі негативного результату посттестова ймовірність цієї події зменшується лише на 5,05% за специфічності цього клінічного тесту 82,9% і чутливості 32,3%.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Dubois C, Smeesters PR, Refes Y, Levy C, Bidet P, Cohen R et al. (2021, Dec). Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 27 (12): 1736–1745. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.021. Epub 2021 May 6. PMID: 33964409.
- Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. (2014). Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis.* 46: 376–383. doi: 10.3109/00365548.2014.885656.
- Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. (2016, Jul 4). Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 (7): CD010502. doi: 10.1002/14651858.CD010502.pub2. PMID: 27374000; PMCID: PMC6457926.
- Fine AM, Nizet V, Mandl KD. (2012). Large-scale validation of the Centor and Mclsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 172: 847–852. doi: 10.1001/archinternmed.2012.950.
- Joachim L, Campos D Jr, Smeesters PR. (2010, Sep). Pragmatic scoring system for pharyngitis in low-resource settings. *Pediatrics.* 126 (3): e608–614. Epub 2010 Aug 9. doi: 10.1542/peds.2010-0569. PMID: 20696724.
- Koloskova OK, Bezrukov LO, Ivanova LA, Horbatiuk IB, Horbatiuk IB. (2019). Optimization of clinical diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Arch Balk Med Union.* 54(1): 51–56. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.07.
- Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH et al. (2021, Mar 19). Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 118 (11): 188–194. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0121. PMID: 33602392; PMCID: PMC8245861.
- Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. (2013, Mar 9). Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ Open.* 3 (3): e001482. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001482. PMID: 23474784; PMCID: PMC3612811.
- Linder JA, Bates DW, Lee GM et al. (2005). Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA.* 294: 2315–2322.
- Little P, Hobbs FD, Mant D, McNulty CA, Mullee M et al. (2012). Incidence and clinical variables associated with streptococcal throat infections: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Gen Pract.* 62: e787–e794. doi: 10.3399/bjgp12X658322.
- Little P, Hobbs FD, Moore M et al. (2013, Oct 10). Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ.* 347: f5806. doi: 10.1136/bmj.f5806. Erratum in: *BMJ.* 2018 Mar 5; 360: k1068. PMID: 24114306; PMCID: PMC3805475.
- Little P, Hobbs FD, Moore M et al. (2014). Primary care Streptococcal Management (PRISM) study: in vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess.* 18; VII-XXV: 1–101.
- Miller KM, Tanz RR, Shulman ST, Carapetis JR, Cherian T, Lamagni T et al. (2022, Sep 15). Standardization of Epidemiological Surveillance of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Open Forum Infect Dis.* 9 (1): S5–S14. doi: 10.1093/ofid/ofac251. PMID: 36128410; PMCID: PMC9474939.
- O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, McCullough A. (2016, Nov 25). Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 (11): CD011360. doi: 10.1002/14651858.CD011360.pub2. PMID: 27886368; PMCID: PMC6464519.
- Pavez D, Pérez R, Cofré J, Rodríguez J. (2019, Feb). Recommendations for diagnosis and etiological treatment of acute streptococcal pharyngotonsillitis in pediatrics. *Rev Chilena Infectol.* 36 (1): 69–77. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182019000100069. PMID: 31095205.
- Scheel A, Beaton AZ, Katzenellenbogen J, Parks T, Miller KM, Cherian T et al. (2022, Sep 15). Standardization of Epidemiological Surveillance of Acute Rheumatic Fever. *Open Forum Infect Dis.* 9 (1): S41–S49. doi: 10.1093/ofid/ofac252. PMID: 36128408; PMCID: PMC9474936.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. (2012). Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 55: 1279–1282.
- Singh XS, Dolan JG, Centor RM. (2006, Mar 13). Optimal management of adults with pharyngitis – a multi-criteria decision analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 6: 14. doi: 10.1186/1472-6947-6-14. PMID: 16533386; PMCID: PMC1431519.
- Stelter K. (2014, Mar). Tonsillitis and sore throat in childhood. *Laryngorhinootologie.* 93 (1): S84–102. German. Epub 2014 Apr 7. doi: 10.1055/s-0033-1363210. PMID: 24710788.
- Stjernquist-Desatnik A, Orrling A. (2009, Feb). Pharyngotonsillitis. *Periodontol 2000.* 49 (1): 140–150. doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00282.x. PMID: 19152531; PMCID: PMC7167632.
- Suzumoto M, Hotomi M, Billal DS, Fujihara K, Harabuchi Y, Yamanaka N. (2009, Jun). A scoring system for management of acute pharyngo-tonsillitis in adults. *Auris Nasus Larynx.* 36 (3): 314–320. Epub 2008 Sep 5. doi: 10.1016/j.anl.2008.07.001. PMID: 18774249; PMCID: PMC7126418.
- Togawa A, Hotomi M, Tamura S, Yamanaka N. (2011). Clinical scoring system of acute pharyngotonsillitis. *Adv Otorhinolaryngol.* 72: 139–141. Epub 2011 Aug 18. doi: 10.1159/000324771. PMID: 21865713.
- Wang D, Liu C, Zhang X, Liu C. (2021, Mar 25). Does diagnostic uncertainty increase antibiotic prescribing in primary care? *NPJ Prim Care Respir Med.* 31 (1): 17. doi: 10.1038/s41533-021-00229-9. PMID: 33767206; PMCID: PMC7994848.
- Wi D, Choi SH. (2021). Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel).* 8 (7): 599–607.
- Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. (2016, Apr). Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 273 (4): 973–987. Epub 2016 Jan 11. doi: 10.1007/s00405-015-3872-6. PMID: 26755048; PMCID: PMC7087627.
- Yao J, Zhang Y, Wang XZ, Zhao J, Yang ZJ, Lin YP et al. (2022, Feb 16). Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Front Public Health.* 10: 814669. doi: 10.3389/fpubh.2022.814669. PMID: 35252093; PMCID: PMC8888526.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н. проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Косаковський Анатолій Лук'янович — д.мед.н. проф., зав. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожичівка, 9; тел. +38(044) 236-94-48. <https://orcid.org/0000-0001-7194-420X>.

Іванова Лорина Алімівна — д.мед.н. проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>.

Горбатюк Інна Борисівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60, <https://orcid.org/0000-0002-7985-3190>.

Стаття надійшла до редакції 30.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616-056.43-056.7-053.2:575.2

В.О. Дитятковський

Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 45-50; doi 10.15574/PP.2023.93.45

For citation: Dytiatkovskiy VO. (2023). Genotype-associated clinical markers of atopic phenotype development in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 45-50. doi: 10.15574/PP.2023.93.45.

Атопічний марш (АМ) виникає за лінійної прогресії атопічних хвороб (АХ) із фенотипу атопічного дерматиту (АД) до його комбінацій з іншими видами АХ: алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (АР/АРК) та бронхіальною астмою (БА). У патогенезі АХ важливу роль відіграє тимічний стромальний лімфопоетин (*TSLP*). Генотипи А/А, А/Г і Г/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* упродовж останніх десятиліть показали контрарверсійні ролі у виникненні моно- та поліорганних фенотипів АМ у дітей.

Мета — визначити асоціації та ризики виникнення фенотипів АМ у дітей при різних генотипах SNV rs11466749 гена *TSLP*.**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 398 дітей віком від 3 до 18 років: 293 дитини — до основної; 105 — до контрольної групи. Пацієнти основної групи хворіли на АХ у шести різних фенотипічних варіантах АМ: «АД», «АР/АРК», «БА», «АД+АР/АРК», «БА+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА»; пацієнти контрольної групи хворіли на патологію шлунково-кишкового тракту. Пацієнтам усіх когорт проведено генотипування гена *TSLP* (rs11466749) методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.Для статистичної обробки отриманих результатів використано коефіцієнт контингенції Бравайса–Пірсона (r_b), критерій Пірсона (χ^2), точний критерій Фішера (ТКФ), відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Статистично достовірними прийнято результати за $p \leq 0,05$.**Результати.** Гомозиготний генотип А/А rs11466749 *TSLP* виявився достовірно найчастішим при фенотипах із моно- або олігоорганним ураженням «АР/АРК» та поліорганним ураженням «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА»: 66,2%, 65,3% і 76,9% відповідно ($p < 0,05$). Гетерозиготний генотип А/Г rs11466749 *TSLP* виявився другим за достовірністю і частотою: «АР/АРК» — 31,0% ($p < 0,05$); «БА+АР/АРК» — 31,9% ($p = 0,05 - 0,1$) і «АД+АР/АРК+БА» — 11,5% ($p < 0,05$). Генотип А/А rs11466749 *TSLP* достовірно асоціювався і підвищував ризики розвитку трьох зазначених фенотипів АМ: «АР/АРК» — $r_b = 0,156$, ВШ=1,92 (95% ДІ: 1,03-3,58, $p < 0,05$); «БА+АР/АРК» — $r_b = 0,147$, ВШ=1,84 (95% ДІ: 1,0-3,42, $p < 0,05$); «АД+АР/АРК+БА» — $r_b = 0,212$, ВШ=3,27 (95% ДІ: 1,22-8,80, $p < 0,05$). Генотип А/Г rs11466749 *TSLP* достовірно асоціювався і мав протекторний вплив щодо розвитку визначених фенотипів АМ: «АР/АРК» — $r_b = 0,148$, ВШ=0,53 (95% ДІ: 0,28-1,0, $p < 0,05$); «БА+АР/АРК» — $r_b = 0,138$, ВШ=0,55 (95% ДІ: 0,30-1,04, $p = 0,05 - 0,1$); «АД+АР/АРК+БА» — $r_b = 0,280$, ВШ=0,15 (95% ДІ: 0,04-0,55, $p < 0,05$).**Висновки.** Гомозиготний генотип А/А SNV rs11466749 гена *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку фенотипів АМ «АР/АРК», «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА», а гетерозиготний генотип А/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* має достовірний протекторний вплив стосовно їхнього розвитку в дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, генотипи, тимічний стромальний лімфопоетин, атопічний марш, фенотипи.

Genotype-associated clinical markers of atopic phenotype development in children

V.O. Dytiatkovskiy

Dnipro State Medical University, Ukraine

Atopic march (AM) occurs as the linear progression of atopic disorders (AtD) from atopic dermatitis (AD) phenotype to its combinations with other AtD: allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis (AR/ARC) and bronchial asthma (BA). Thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) plays an important role in AtD pathogenesis. Single nucleotide variant (SNV) rs11466749 of the *TSLP* gene during the last decades showed the controversial roles of A/A, A/G and G/G genotypes in occurrence of the mono- and polyorgan AM phenotypes in children.

Purpose — to determine the associations and risks of AM phenotypes with homozygous or heterozygous SNV rs11466749 genotypes of the *TSLP* gene in children.**Materials and methods.** The study involved 398 children aged 3 to 18 years old: 293 children in the main group and 105 — in the control group. Patients of the main group suffered from AtD in 6 different AM phenotypes: «AD», «AR\ARC», «BA», «AD+AR/ARC», «BA+AR/ARC», «AD+AR/ARC+BA»; patients of the control group suffered from gastrointestinal pathology. Patients of all cohorts were genotyped for genotype variants A/A, A/G and G/G rs11466749 *TSLP* by the polymerase chain reaction in real time. Pearson's contingency coefficient (r_b), Pearson test (χ^2), Fisher's exact test, odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (95% CI) were used for statistical processing of the obtained results. Results at $p \leq 0,05$ were considered statistically significant.**Results.** The homozygous A/A rs11466749 *TSLP* genotype was significantly most frequent in phenotypes with mono- or oligoorgan affection «AR/ARC» and polyorgan affection «BA+AR/ARC» and «AD+AR/ARC+BA»: 66,2%, 65,3% and 76,9% respectively ($p < 0,05$). Heterozygous genotype A/G rs11466749 *TSLP* was the second most significant and frequent: «AR/ARC» — 31,0% ($p < 0,05$), «BA+AR/ARC» — 31,9% ($p = 0,05 - 0,1$) and «AD+AR/ARC+BA» — 11,5% ($p < 0,05$). Genotype A/A rs11466749 *TSLP* was significantly associated and increased the development risks of the 3 specified AM phenotypes: «AR/ARC» — $r_b = 0,156$, OR=1.92 (95% CI: 1.03-3.58, $p < 0,05$); «BA+AR/ARC» — $r_b = 0,147$, OR=1.84 (95% CI: 1.0-3.42, $p < 0,05$); «AD+AR/ARC+BA» — $r_b = 0,212$, OR=3.27 (95% CI: 1.22-8.80, $p < 0,05$). Genotype A/G rs11466749 *TSLP* was reliably associated and had a protective effect on the development of bespoke AM phenotypes: «AR/ARC» — $r_b = 0,148$, OR=0.53 (95% CI: 0.28-1.0, $p < 0,05$); «BA+AR/ARC2» — $r_b = 0,138$, OR=0.55 (95% CI: 0.30-1.04, $p = 0,05 - 0,1$); «AD+AR/ARC+BA» — $r_b = 0,280$, OR=0.15 (95% CI: 0.04-0.55, $p < 0,05$).**Conclusions.** The homozygous genotype A/A SNV rs11466749 of *TSLP* gene significantly increases the risk of developing AM phenotypes «AR/ARC», «BA+AR/ARC» and «AD+AR/ARC+BA», and the heterozygous genotype A/G SNV rs11466749 of *TSLP* gene possesses a significantly protective effect on their development in children.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, genotypes, thymic stromal lymphopoietin, atopic march, phenotypes.

Вступ

Атопічний марш (АМ) — це лінійна прогресія атопічних хвороб (АХ) з одного клінічного фенотипу до іншого з розширенням площі і видів уражених тканин. Атопічний марш у класичному варіанті починається з атопічного дерматиту (АД) та з лінійною прогресією долучає до себе алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК) та бронхіальну астму (БА) [7]. За даними V. Ullemar та співавт. [17], у шведських близнюків віком 9–12 років встановлено високий ступінь спадковості у виникненні АХ: для БА вона дорівнює 82%, для інших АХ — від 60% до 80%. У дослідженні співвідношення етіологічних факторів розвитку АМ S.J. Khan та співавт. [10] показано, що генетичні фактори відіграють значну роль у виникненні АД в комбінації з АР або БА, які також не залежать від факторів навколишнього середовища в ранньому дитячому віці. Зважаючи на важливу роль у патогенезі АД дефектів епітеліального бар'єра, зумовлених мутаціями із втратою функції гена філагрину, за останні роки виявлено багато інших генетичних факторів прогресії алергічного запалення шкіри та його поширення на слизові оболонки верхніх і нижніх дихальних шляхів. Зокрема, це — ген тимічного стромального лімфопоетину (thymic stromal lymphopoietin — *TSLP*), варіації якого призводять до підвищення ризику розвитку АД, харчової алергії та БА [8]. Деякі новітні дослідження вказують на протективну роль *TSLP* відносно Т-хелпер-2-опосередкованої БА, що є контраверсійним фактом відносно більшості інших праць, у яких цей агент виступає як фактор ризику розвитку АХ загалом і окремих їхніх фенотипів зокрема. Це зумовлено його участю в запаленні слизової оболонки при БА [16]. Так, у разі пошкодження епітеліоцитів слизових оболонок бронхів виділяється *TSLP*, який стимулює дозрівання міелоїдних дендритних клітин із продукцією ліганду OX40L за повторного контакту з алергенами, що стимулює трансформацію CD4⁺ клітин до Т-хелперів 2-го типу. Вони, своєю чергою, продукують інтерлейкіни 4, 9, 13, які в присутності головного комплексу гістосумісності класу II трансформують В-лімфоцити на режим продукції імуноглобулінів класу Е [11]. Окрім участі в основному каскаді алергічного запалення через антигенпрезентуючі дендритні клітини, *TSLP* може стимулювати його через мастоцити, базофіли, епітеліоцити, макрофаги і вроджені

лімфатичні клітини [9]. Х. Хан та співавт. показано стимуляцію розвитку АМ від АД до харчової алергії гастроінтестинальними проявами та анафілаксією на приєпікутанному введенні *TSLP* на мишачих моделях [5]. У дослідженнях останнього десятиліття встановлено роль різних однонуклеотидних варіантів (single nucleotide variants — SNV) гена *TSLP* у розвитку АД у дорослих пацієнтів [13]. В інших відмічено протективну роль гомозиготного генотипу SNV rs1898671 гена *TSLP* щодо ефективності лікування АД в дітей топічними інгібіторами кальциневрину на тлі підвищеної потреби в топічних кортикостероїдах при мутаціях із втратою функції гена філагрину [2]. У системному огляді ролі дефектів шкіри в алергічній сенсibilізації в ході трансформації АД в інші хвороби АМ вказано на геномні дослідження минулого десятиліття, які встановили зв'язки між SNV rs1837253 гена *TSLP* та схильністю до БА з дебютом у дитячому віці [20]. У роботах із застосування біологічних препаратів моноклональних антитіл виявлено потужний ефект від інгібування *TSLP* щодо загострень вірус-індукованої БА [18] — це підтверджує одну з центральних ролей, яку відіграє цей цитокін у патогенезі АХ в рамках розвитку АМ у дітей. Цікавим є дослідження, в якому вказано, що *TSLP*, індукований риносинцитіальною інфекцією, змінює хроматин дендритних клітин, що призводить до патологічної генної програми через збільшення експресії епігенетично активних ферментів, таких як лізин-специфічна диметилаза-1 [12].

SNV гена *TSLP* відіграють одну з основних ролей у патогенезі як АД, так і АХ інших локалізацій — АР/АРК і БА. Так, у власному дослідженні встановлено, що гетерозиготний генотипний варіант А/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу «БА» і поліорганного «БА+АР/АРК» відносно повного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» та відповідно знижує ризик розвитку зазначеного фенотипу відносно моноорганного «АД» і поліорганного «АД+АР/АРК» [3]. При цьому не визначено ролі окремих алелей А та Г у ризику виникнення фенотипів, які становлять АМ у дітей.

Мета дослідження — визначити асоціації та ризики виникнення фенотипів АМ у дітей при різних генотипах SNV rs11466749 гена *TSLP*.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 398 дітей віком від 3 до 18 років: 293 дитини — до основної та 105 — до контрольної групи. Діти основної групи хворіли на АХ в різних фенотипах, залежно від яких були поділені на шість кластерів: «АД», «АР/АРК», «БА», «АД+АР/АРК», «БА+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА». Діти контрольної групи були здорові щодо АХ, але мали органічну та функціональну патологію шлунково-кишкового тракту (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, функціональні розлади біліарної системи). Основну групу сформовано на базі дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», а контрольну групу — на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради» (м. Дніпро, Україна). Усім пацієнтам проведено полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі з обмеженою довжиною фрагмента поліморфізму для визначення генотипного варіанта А/А, А/Г або Г/Г SNV rs11466749 гена *TSLP*. Матеріал для ПЛР отримано шляхом букального зішкрібу слизової оболонки порожнини рота з подальшим зберіганням отриманого матеріалу за температури -32°C і транспортуванням до спеціалізованої лабораторії з дотриманням температурного ланцюга. Дослідження виконано у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України із застосуванням сертифікованих наборів для алейного дискримінаційного аналізу T C_31152869_10 (rs11466749) на приладі «7500 Fast Real Time PCR System».

Дизайн дослідження схвалено Локальним біоетичним комітетом (Дніпровський державний медичний університет) у Протоколі

№ 7 від 28.10.2020. Перед початком дослідження законні представники пацієнтів (батьки, близькі родичі тощо) підписали інформовану згоду на проведення діагностичних і лікувальних процедур згідно із Загальною декларацією з біоетики прав людини, прийнятою у м. Париж (Франція) 19.10.2005 на засіданні ЮНЕСКО, і також Гельсінською декларацією з прав людини, прийнятою в останній редакції на 64-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної асоціації у м. Форталеза (Бразилія) у 2013 р.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою ліцензійної програми «Statistica v.6.1» (№ AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США). Отримані результати розподілу за віком, статтю і варіантами А/А, А/Г та Г/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* представлено у вигляді абсолютних середніх арифметичних показників і відносних відсоткових (%) показників, валідованих за допомогою критеріїв Пірсона (χ^2) для когорт із понад 5 пацієнтами і точного критерію Фішера (ТКФ) для когорт до 5 пацієнтів. Асоціації вищезазначених генотипів до фенотипічних визначено за допомогою рангового коефіцієнта контингенції Бравайса–Пірсона (γ), рівень ризику розвитку різних фенотипів АМ виміряно методом логістичного регресійного аналізу з визначенням відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) — валідацію отриманих результатів здійснено за допомогою критеріїв χ^2 та ТКФ (див. вище). Достовірність отриманих результатів валідовано за допомогою р-критерію Стьюдента, за поріг достовірності прийнято значення $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці в гендерному та віковому складі пацієнтів між більшістю фенотипних кластерів основної та контрольної груп (табл. 1), окрім фенотипів «БА» і «БА+АР/АРК».

Таблиця 1

Розподіл за статтю пацієнтів в основній та контрольній групах (%)

Фенотип	Стать	
	дівчатка	хлопчики
АД***	44,8	55,2
АР/АРК***	28,2	71,8
БА**	21,7	78,3
АД+АР/АРК***	39,5	60,5
БА+АР/АРК*	23,6	76,4
АД+АР/АРК+БА***	26,9	73,1
Відсутність АХ (контрольна група)	40,0	60,0

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p = 0,05 - 0,1$; *** — $p > 0,05$ за критерієм χ^2 .

Таблиця 2

Розподіл за віком між пацієнтами основної та контрольної груп (%)

Фенотип	Вік, роки			
	0–3	4–6	7–11	12–18
АД*	12,1	41,4	34,5	12,1
АР/АРК*	2,8	29,6	46,5	21,1
БА*	0,0	26,1	52,2	21,7
АД+АР/АРК**	2,3	18,6	46,5	32,6
БА+АР/АРК**	1,4	6,9	38,9	52,8
АД+АР/АРК+БА**	7,7	0,0	38,5	53,8
Відсутність АХ (контрольна група)	1,9	13,3	30,5	54,3

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p > 0,05$ за критерієм χ^2 .

Таблиця 3

Асоціації та ризики розвитку фенотипу «АР/АРК» при rs11466749 TSLP у дітей

Фенотип	Генотип		
	*A/A rs11466749 TSLP	*A/G rs11466749 TSLP	**G/G rs11466749 TSLP
АР/АРК; %	66,2	31,0	2,8
Відсутність АХ (контрольна група); %	50,5	45,7	3,8
АР/АРК; rb	0,156	0,148	0,027
АР/АРК; ВШ (95% ДІ)	1,92 (1,03–3,58)	0,53 (0,28–1,0)	0,73 (0,13–4,11)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p > 0,05$ за ТКФ.

Таблиця 4

Асоціації та ризики розвитку фенотипу «БА+АР/АРК» при rs11466749 TSLP у дітей

Фенотип	Генотип		
	*A/A rs11466749 TSLP	**A/G rs11466749 TSLP	***G/G rs11466749 TSLP
БА+АР/АРК; %	65,3	31,9	2,8
Відсутність АХ (контрольна група); %	50,5	45,7	3,8
БА+АР/АРК; rb	0,147	0,138	0,028
БА+АР/АРК; ВШ (95% ДІ)	1,84 (1,0–3,42)	0,55 (0,30–1,04)	0,72 (0,13–4,05)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p = 0,05-0,1$ за критерієм χ^2 ; *** — $p > 0,05$ за ТКФ.

Таблиця 5

Асоціації та ризики розвитку фенотипу «АД+АР/АРК+БА» при rs11466749 TSLP у дітей

Фенотип	Генотип		
	*A/A rs11466749 TSLP	**A/G rs11466749 TSLP	***G/G rs11466749 TSLP
АД+АР/АРК+БА; %	76,9	11,5	11,5
Відсутність АХ (контрольна група); %	50,5	45,7	3,8
АД+АР/АРК+БА; rb	0,212	0,280	0,137
АД+АР/АРК+БА; ВШ (95% ДІ)	3,27 (1,22–8,80)	0,15 (0,04–0,55)	3,29 (0,69–15,74)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p < 0,05$ за ТКФ; *** — $p > 0,05$ за ТКФ.

Аналіз розподілу за віком у когортах основної та контрольної груп дав достовірні відмінності між фенотипними кластерами основної групи з моноорганним ураженням, тоді як достовірних відмінностей у віці між кластерами з поліорганним ураженням та контрольною групою не виявлено (табл. 2).

Результати аналізу достовірних асоціацій та ризиків розвитку в окремих кластерах основної групи дослідження показали різновекторну роль алелей А і G у патогенезі вищезазначених фенотипів АМ у дітей.

У таблиці 3 наведено асоціації та ризик розвитку фенотипу з моноорганним ураженням

«АР/АРК» залежно від носійства варіантів rs11466749 TSLP.

У таблиці 4 наведено дані щодо асоціацій та ризиків розвитку фенотипу АМ з поліорганним ураженням «БА+АР/АРК» залежно від носійства генотипів rs11466749 TSLP.

У таблиці 5 наведено результати аналізу щодо ролі генотипних варіантів rs11466749 TSLP у розвитку повного фенотипу АМ з поліорганним ураженням «АД+АР/АРК+БА».

У прототипному дослідженні від 2021 р. показано роль варіантів генотипів А/А, А/Г і Г/Г SNV rs11466749 гена TSLP у розвитку фенотипів АМ з моно- або поліорганним ураженням відносно один одного [3]. Зокрема, встановлено

контраверсійні ролі, які відігравав гетерозиготний генотипний варіант A/G SNV rs11466749 *TSLP*: він достовірно знижував ризики розвитку повного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганних «АД», «БА» та «БА+АР/АРК», відповідно підвищуючи ризик розвитку останніх. Проте не отримано достовірних даних щодо гомозиготного генотипу A/A SNV rs11466749 *TSLP* стосовно впливу на розвиток фенотипів АМ — як проміжних, так і повного «АД+АР/АРК+БА». У поточному дослідженні показано, що гомозиготний генотип A/A SNV rs11466749 *TSLP* є достовірно найчастішим і прямо асоційованим з фенотипами АМ з моноорганним або олігоорганним, або поліорганним ураженням — «АР/АРК», «БА+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА» — і достовірно підвищує ризик їхнього розвитку у 1,92 (1,03–3,58), 1,84 (1,0–3,42) і 3,27 (1,22–8,80) рази відповідно ($p < 0,05$).

Гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* достовірно асоціювався зі зниженим ризиком розвитку вищезгаданих фенотипів «АР/АРК», «БА+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА» до 0,53 (0,28–1,0), 0,55 (0,30–1,04) і 0,15 (0,04–0,55) рази відповідно ($p < 0,05$). Це вказує на провідну роль А-алелі для rs11466749 *TSLP* у патогенезі АХ, які являють собою АМ у дітей. Схожі дані отримано в дослідженні Е. Бірбен та співавт. [1], в якому встановлено достовірний зв'язок між гомозиготним A/A-генотипом SNV rs11466749 *TSLP* і наявністю БА у дітей з атопією. У цьому ж дослідженні виявлено прямий достовірний зв'язок між гомозиготним G/G-генотипом SNV rs11466749 *TSLP* і фенотипом поліорганного ураження, який включає в себе як «АР/АРК», так і «БА». Саме цей показник суперечить результатам нашого дослідження, в якому такий генотипний варіант визначено як найрідший у всіх шести фенотипних кластерах і такий, що не має ні достовірних асоціацій, ні ризиків із розвитком фенотипів АМ у дітей.

Водночас вплив SNV *TSLP* виходить далеко за рамки rs11466749. М. Narada та співавт. показано, що SNV rs3806933 призводять до збільшення поляризації імунної відповіді в бік алергічного запалення через збільшення продукції *TSLP* нормальними людськими епітеліоцитами слизової оболонки бронхіального дерева після її ураження вірусними інфекціями [6]. Центральну роль, яку відіграє *TSLP* в алергічному запаленні в шкірі при АД та бронхах при БА, визначено дослідженнями останнього десяти-

тиріччя. Так, варіанти rs2289278 та rs1837253 *TSLP* підвищують ризик розвитку АХ [4]. І-Дж. Ванг та співавт. у 2016 р. встановлено прямий зв'язок між гомозиготним варіантом С/С SNV rs2289278 *TSLP* та розвитком АД на тлі алергічних сенсibiliзацій у дітей дошкільного віку; також встановлено підвищення ризику розвитку педіатричної БА за наявності С-алелі SNV rs2289278 *TSLP* [19]. Інше дослідження вказує на підвищену експресію *TSLP* клітинами назального епітелію у хворих на БА і протективний ефект Т-алелі SNV rs1837253 *TSLP* щодо розвитку БА в дорослих пацієнтів [14]. До того ж, патогенез і клінічна маніфестація АХ є наслідком кумулятивної взаємодії ризикових алелей SNV *TSLP*, експресії мРНК у слизових оболонках дихального тракту та рівня концентрації самого протеїну в плазмі крові — в одному з останніх досліджень вказано на необхідність враховувати всі рівні експресії цього агента для точного прогнозування ризику розвитку БА в дітей [15]. У наведеному власному дослідженні встановлено асоціації і запропоновано моделі прогнозування ризику розвитку як БА, так і інших АХ, що вони формують АМ у дітей на основі окремої варіації досліджуваного гена.

Вищезазначені факти свідчать про потребу в дослідженнях різних SNV *TSLP*, мРНК для синтезу панелі причинних варіацій цього гена, які достовірно асоційовані та підвищують ризик розвитку як окремих АХ, так і їхніх комбінованих фенотипів АМ у дітей.

Висновки

Гомозиготний варіант A/A SNV rs11466749 гена *TSLP* є детермінантним генотип-маркером для виникнення АХ у дітей при різних фенотипах, які формують АМ. Вищезгаданий генотип A/A SNV rs11466749 *TSLP* достовірно прямо асоційований та підвищує ризик розвитку фенотипів «АР/АРК», «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА».

Гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* має протекторні властивості щодо розвитку АХ в дітей і достовірно знижує ризик розвитку фенотипів «АР/АРК», «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА».

Потрібні дослідження гомозиготного генотипу G/G SNV rs11466749 гена *TSLP* на більших когортах пацієнтів для визначення достовірних асоціацій та ризиків виникнення фенотипів АМ у дітей в Україні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, Yavuz TS, Cosgun E, Kalayci O, Sackesen C. (2014). The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 163 (3): 185–192. doi: 10.1159/000358488.
- Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. (2017, Mar 1). Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 153 (3): 275–281. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4467.
- Dytiatkovskiy VO. (2021). Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopic disorders in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8 (120): 23–29. [Дитятковський ВО. (2021). Роль одноступеневих варіантів гена тимічного стромально-го лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання. Сучасна педіатрія. Україна. 8 (120): 23–29]. doi: 10.15574/SP.2021.120.23.
- Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. (2023, Jan). Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol.* 23 (1): 24–37. doi: 10.1038/s41577-022-00735-y.
- Han H, Thelen TD, Comeau MR, Ziegler SF. (2014, Dec). Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *J Clin Invest.* 124 (12): 5442–5452. doi: 10.1172/JCI77798.
- Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K et al. (2009, Mar). Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 40 (3): 368–374. doi: 10.1165/rcmb.2008-0041OC.
- Hill DA, Spergel JM. (2018). The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 120 (2): 131–137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>.
- Hirota T, Nakayama T, Sato S, Yanagida N, Matsui T, Sugiura S et al. (2017, Dec). Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 140 (6): 1713–1716. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.034.
- Kabata H, Flamar AL, Mahlaköiv T, Moriyama S, Rodewald HR, Ziegler SF, Artis D. (2020, Jul). Targeted deletion of the TSLP receptor reveals cellular mechanisms that promote type 2 airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 13 (4): 626–636. doi: 10.1038/s41385-020-0266-x.
- Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. (2018, Jan). Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy.* 73 (1): 17–28. doi: 10.1111/all.13228.
- Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. (2018, Apr 18). Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci.* 19 (4): 1231. doi: 10.3390/ijms19041231.
- Malinczak CA et al. (2021). TSLP-driven chromatin remodeling and trained systemic immunity after neonatal respiratory viral infection. *J. Immunol.* 206: 1315–1328. doi: 10.4049/jimmunol.2001205.
- Miyake Y, Hitsumoto S, Tanaka K, Arakawa M. (2015, Aug). Association Between TSLP Polymorphisms and Eczema in Japanese Women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Inflammation.* 38 (4): 1663–1668. doi: 10.1007/s10753-015-0.
- Moorehead A, Hanna R, Heroux D, Neighbour H, Sandford A, Gauvreau GM et al. (2020, Apr). A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression. *Clin Exp Allergy.* 50 (4): 471–478. doi: 10.1111/cea.13568.
- Murrison LB, Ren X, Preusse K, He H, Kroner J, Chen X et al. (2022, Jan). TSLP disease-associated genetic variants combined with airway TSLP expression influence asthma risk. *J Allergy Clin Immunol.* 149 (1): 79–88. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.033.
- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. (2021, Feb 27). Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci.* 22 (5): 2412. doi: 10.3390/ijms22052412.
- Ullemar V, Magnusson PK, Lundholm C, Zettergren A, Melén E, Lichtenstein P, Almquist C. (2016, Feb). Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy.* 71 (2): 230–238. doi: 10.1111/all.12783.
- Uller L, Persson C. (2018, Aug). Viral induced overproduction of epithelial TSLP: Role in exacerbations of asthma and COPD? *J Allergy Clin Immunol.* 142 (2): 712. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.051.
- Wang IJ, Wu LS, Lockett GA, Karmaus WJ. (2016, Feb). TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116 (2): 139–145.e1. Epub 2015 Dec 18. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.016. PMID: 26712523.
- Ziegler SF. (2021, Sep). Thymic stromal lymphopoietin, skin barrier dysfunction, and the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 127 (3): 306–311. doi: 10.1016/j.anai.2021.06.004.

Відомості про авторів:

Дитятковський Володимир Олександрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

Scopus Author ID: 57223347519. <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.

Стаття надійшла до редакції 20.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.31+612.397+613.96+613.84

І.С. Лісецька, М.М. Рожко

Біохімічні показники ротової рідини як маркери оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем в осіб підліткового та юнацького віку, що палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 51-56; doi 10.15574/PP.2023.93.51

For citation: Lisetska IS, Rozhko MM. (2023). Biochemical indicators of oral fluid as markers for assessing the state of antioxidant-prooxidant systems in teenagers and young adults who smoke. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 51-56. doi: 10.15574/PP.2023.93.51.

Хвороби тканин пародонта, незважаючи на розроблені лікувально-профілактичні комплекси, залишаються актуальною проблемою не тільки сучасної стоматології, але й медицини загалом. Захворювання тканин пародонта виникають унаслідок дії ряду факторів — місцевих і загальних. Патогенез захворювань тканин пародонта складний та багаторівневий, важливою ланкою якого є посилення перекисного окиснення ліпідів, ослаблення антиоксидантної системи захисту, а також порушення всіх обмінних процесів, характерних для цього захворювання, під дією різноманітних чинників, у тому числі під впливом паління. У нормі в організмі системи перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантної системи захисту знаходяться в стані динамічної рівноваги, функціонують за принципом зворотного зв'язку, що підтримується певною організацією плазматичних і клітинних ліпідів, динамічною системою фосфоліпідів і холестерину (визначають ліпідний рівень окиснюваності клітинних мембран), та є провідним показником забезпечення адаптаційних можливостей організму.

Мета — вивчити біохімічні показники ротової рідини як маркери оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

Матеріали та методи. Вивчено біохімічні показники ротової рідини в 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років, яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Вивчено біохімічні показники: активність ферментів супероксиддисмутази і каталази, дієнові кон'югати (ДК) і продукти, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП).

Результати. В осіб I групи виявлено зменшення активності супероксиддисмутази в ротовій рідині в 1,4 раза порівняно з особами IV групи ($p<0,05$); в осіб II і III груп — в 1,2 раза, відповідно ($p<0,05$). В осіб I групи активність ферменту значно знижена — в 2,6 раза порівняно з особами IV групи ($p<0,05$); в осіб II і III груп — в 1,8 раза, відповідно ($p<0,05$). В осіб I групи відмічено збільшення кількості ТБК-АП на 61% порівняно з особами IV групи; в осіб II і III груп — на 48% і 47% відповідно. Крім того, кількість ДК в ротовій рідині підвищилась як в осіб I групи, так і в осіб II і III груп — відповідно на 29%, 17% і 15% порівняно з особами IV групи.

Висновки. В осіб підліткового та юнацького віку, що палять, спостерігається посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, що визначається підвищенням показника ТБК-АП і рівня ДК у ротовій рідині, та зниження антиоксидантних властивостей, що проявляється зниженням активності ферментів супероксиддисмутази і каталази, що може посилювати руйнацію мембран, порушувати їхні структурні і функціональні властивості, отже, призводити до розвитку та прогресування стоматологічних захворювань, у тому числі захворювань тканин пародонта.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, юнаки, антиоксидантна система захисту, перекисне окиснення ліпідів, ротова рідина, паління.

Biochemical indicators of oral fluid as markers for assessing the state of antioxidant-prooxidant systems in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Diseases of periodontal tissues, despite the developed treatment and prevention complexes, remain an urgent problem not only in modern dentistry but also in medicine in general. Periodontal tissue diseases occur as a result of a number of factors, both local and general. The pathogenesis of periodontal tissue diseases is complex and multilevel, with an important link being the increase in lipid peroxidation, weakening of the antioxidant defense system, as well as disruption of all metabolic processes characteristic of this disease under the influence of various factors, including smoking. Normally, the body's lipid peroxidation system — the antioxidant defense system is in a state of dynamic equilibrium, functioning on the principle of feedback, supported by a certain organization of plasma and cellular lipids, a dynamic system of phospholipids and cholesterol (determining the lipid level of oxidation of cell membranes), and is a leading indicator of the body's adaptive capabilities.

Purpose — to study the biochemical parameters of oral fluid as markers for assessing the state of antioxidant and prooxidant systems in adolescent and young adult smokers.

Materials and methods. The biochemical parameters of oral fluid were studied in 114 adolescents and young adults aged 15 to 24 years, who were divided into groups: the Group 1 included 26 people who regularly smoke traditional cigarettes; the Group 2 — 22 people who regularly smoke electronic cigarettes (vapes); the Group 3 — 23 people who regularly smoke tobacco heating devices (IQOS); the Group 4 — 43 people without a smoking habit. Biochemical parameters were studied: the activity of superoxide dismutase and catalase enzymes, dyne conjugants (DCs) and thiobarbituric acid-reactive products (TBA-RPs).

Results. In patients of the Group 1, a decrease in the activity of superoxide dismutase in the oral fluid was found by 1.4 times compared with patients of the Group 4 ($p<0.05$); in patients of the Group 2 and the Group 3 — by 1.2 times, respectively ($p<0.05$). In patients of the Group 1, the enzyme activity was significantly reduced — by 2.6 times compared to patients of the Group 4 ($p<0.05$); in patients of the Group 2 and the Group 3 — by 1.8 times, respectively ($p<0.05$). In patients of the Group 1, an increase in the number of TBA-RPs was noted by 61% com-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

pared with patients of the Group 4; in patients of the Group 2 and the Group 3 — by 48% and 47%, respectively. In addition, the number of DCs in the oral fluid increased in the Group 1, as well as in the Group 2 and the Group 3 — by 29%, 17% and 15%, respectively, compared with the Group 4.

Conclusions. In adolescent and young adult smokers, there is an increase in lipid peroxidation, which is determined by an increase in TBA-RPs and the level of DCs in the oral fluid, and a decrease in antioxidant properties, which is manifested by a decrease in the activity of superoxide dismutase and catalase enzymes, which can increase the destruction of membranes, disrupt their structural and functional properties, and therefore lead to the development and progression of dental diseases, including periodontal tissue diseases.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: adolescents, young adults, antioxidant defense system, lipid peroxidation, oral fluid, smoking.

Хвороби тканин пародонта, незважаючи на розроблені лікувально-профілактичні комплекси, залишаються актуальною проблемою не тільки сучасної стоматології, але й медицини загалом. Багаточисельні дослідження свідчать про істотне зростання протягом останніх років захворювань тканин пародонта як серед дорослого, так і серед дитячого населення. За епідеміологічними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 80% осіб віком 12 років, у 87% підлітків віком 14–15 років і в 90% осіб віком 20 років спостерігаються захворювання тканин пародонта. В осіб підліткового та юнацького віку переважно діагностуються запальні захворювання тканин пародонта. Поширеність гінгівіту в цій віковій категорії коливається в широких межах — від 60% до 99%, що свідчить про високий рівень захворювання. Водночас у підлітковому та юнацькому віці збільшується кількість запально-дистрофічних процесів. Пародонтит, за різними джерелами, у цій віковій категорії діагностується від 3–5% до 38% випадків [5,12].

За захворювання тканин пародонта виникають унаслідок дії ряду факторів: місцевих (стану гігієни ротової порожнини, порушення мікроциркуляції, факторів місцевої резистентності ротової порожнини, анатомічних особливостей будови слизової оболонки ротової порожнини, скупченості зубів) і загальних (супутньої соматичної патології, стресу, погіршення екології, шкідливої звички паління) [9,12,15,17]. Патогенез захворювань тканин пародонта складний та багаторівневий, важливою ланкою якого є посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), ослаблення антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), а також порушення всіх обмінних процесів, характерних для цього захворювання, під дією різноманітних факторів, у тому числі паління [4,6,8,14]. Крім того, порушення в системах ПОЛ — АОСЗ є основою патогенезу ендогенної інтоксикації, що ускладнює перебіг багатьох захворювань, у тому числі захворювань тканин пародонта [3,13].

Відомо, що під час перебігу вільнорадикального ПОЛ утворюються продукти, які є результатом взаємодії вільних радикалів як між собою, так і з біологічними макромолекулами — активні форми кисню, та інші активні радикали (пероксиди, епоксиди, альдегіди, діальдегіди, кетони та ін.), що призводять до зміни структури ДНК пошкоджених клітин, структурних і функціональних властивостей мембран, інактивують клітинні і мембранні ферменти, викликають процеси десіалізації рецепторів, гальмування антипротеазної активності. Накопичення вільних радикалів та активних форм кисню в організмі є причиною розвитку оксидативного стресу, що посідає центральне місце в розвитку патологічного процесу. Продукти вільнорадикального ПОЛ можуть слугувати біомаркерами ушкодження тканин, оскільки за їхнім вмістом можна зробити висновок про інтенсивність перебігу вільнорадикальних процесів, серед яких найбільш важливими і інформативними є продукти ПОЛ — дієнові кон'югати (ДК), маломовий діальдегід тощо. Активність перебігу вільнорадикального ПОЛ залежить як від концентрації кисню в тканинах, так і від ферментних і неферментних систем, які становлять систему захисту організму — багатоступеневу АОСЗ. Ферментну систему, що генетично запрограмована, спеціалізована та найбільш ефективна, становлять такі ензими, як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза, церулоплазмін тощо. До неферментної системи належать вітаміни А, Е, С, каротиноїди, вітаміноподібні речовини (убіхінон, ліпоєва кислота), окремі мікроелементи-метали (селен, цинк, залізо, марганець) тощо [2,7,8,18].

У нормі системи ПОЛ-АОСЗ в організмі знаходяться у стані динамічної рівноваги і функціонують за принципом зворотного зв'язку, що підтримується певною організацією плазмових і клітинних ліпідів, динамічною системою фосфоліпідів і холестерину (визначають ліпідний рівень окиснюваності клітинних мембран),

та є провідним показником забезпечення адаптаційних можливостей організму [18].

Результати досліджень зміни біохімічних показників у ротовій рідині при стоматологічних захворюваннях висвітлювалися неодноразово в літературі, проте вплив різних видів паління на маркери антиоксидантної-прооксидантної систем в осіб підліткового та юнацького віку недостатньо вивчений.

Мета дослідження – вивчити біохімічні показники ротової рідини як маркери оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети вивчено біохімічні показники ротової рідини в 114 осіб підліткового та юнацького віку віком від 15 до 24 років – 50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) і 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 року – Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи – 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи – 23 особи, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSi); до IV групи – 43 особи без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів.

Збір ротової рідини для дослідження здійснено вранці, натщесерце, без стимуляції, після попереднього полоскання ротової порожнини дистильованою водою, шляхом її спльовування через 3 хвилини після полоскання в мірні стерильні ємності. Транспортування та зберігання матеріалу виконано за температури – 5°C. Перед проведенням біохімічних аналізів здійснено центрифугування ротової рідини протягом 15 хвилин за 3000 об/хв. Для вивчення АОСЗ використано біохімічні методи визначення СОД і каталази. Рівень ПОЛ оцінено за накопиченням ДК ненасичених жирних кислот і продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП).

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення

(розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розробки даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» і «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказів Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 і від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що ротова рідина, у тому числі компоненти антиоксидантно-прооксидантної систем, впливають на стан тканин пародонта, місцевий гомеостаз, місцевий імунітет і неспецифічну резистентність органів ротової порожнини. За визначенням змін біохімічних показників ротової рідини можна оцінити стоматологічний статус. Зміни ротової рідини можуть бути першими ознаками захворювань, у тому числі викликані негативним впливом шкідливої звички паління [10,16,19]. Дослідження ротової рідини порівняно з дослідженням крові є неінвазивним, простим, безпечним у виконанні та водночас інформативним – результати аналізу хімічного складу ротової рідини і плазми крові є віддзеркаленням один одного [1].

З метою оцінки стану АОСЗ визначено активність основних ферментів АОСЗ ротової рідини: СОД і каталази. СОД із каталазою та іншими антиоксидантними ензимами захищають організм від високотоксичних кисневих радикалів. СОД – металовмісний фермент, є основним з ферментів внутрішньоклітинного антирадикального захисту аеробних організмів, які каталізують реакцію інактивації, тобто дисмутації супероксидних радикалів з утворенням перекису водню і кисню, і таким чином бере участь у регуляції вільнорадикальних процесів на початковій стадії. Каталаза – генвмісний фермент класу оксиредуктаз, локалізується в пероксисомах,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

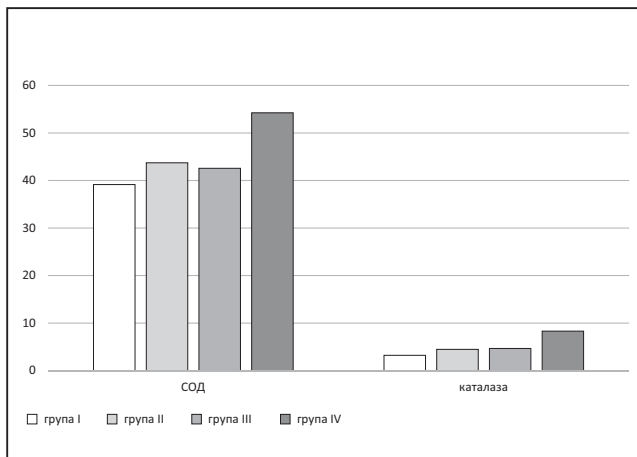


Рис. 1. Показники активності ферментів супероксиддисмутази і каталази в ротовій рідині в осіб підліткового та юнацького віку

бере участь у дезінтоксикації нерадикальної активної форми кисню — H_2O_2 . Активність цього ферменту є одним із прогностичних тестів інтенсивності ендотоксикозу [2,11].

Під час аналізу отриманих результатів біохімічних показників ротової рідини виявлено зміни АОСЗ — спостерігалася інактивація ферментів АОСЗ. Зокрема, активність ферменту СОД в ротовій рідині в осіб груп спостереження, що мають шкідливу звичку паління, характеризувалася як недостатня. Так, в осіб підліткового та юнацького віку, що палять традиційні сигарети, виявлено зменшення активності СОД у ротовій рідині в 1,4 раза порівняно з особами, що не палять ($p < 0,05$); в осіб підліткового та юнацького віку, що палять альтернативні види сигарет, також виявлено зменшення активності СОД у ротовій рідині в 1,2 раза порівняно з особами, що не палять ($p < 0,05$) (рис. 1).

Другим ключовим ферментом АОСЗ є каталаза. Функціонування ферменту каталази в групах спостереження, що мають шкідливу звичку паління, характеризувалося як недостатнє. В осіб I групи активність ферменту була значно зниженою (у 2,6 раза) порівняно з особами IV групи ($p < 0,05$), а в осіб II та III груп — в 1,8 раза порівняно з особами IV групи ($p < 0,05$) (рис. 1). Отже, спостерігалася виснаження АОСЗ, що проявлялося зниженням активності ферментів СОД і каталази.

Основним маркером ПОЛ в організмі є ТБК-АП — високотоксична субстанція, стабільний метаболіт нерадикальної деструкції гідроперекисів поліненасичених жирних кислот. Встановлення підвищення ТБК-АП є методом раннього виявлення метаболічних

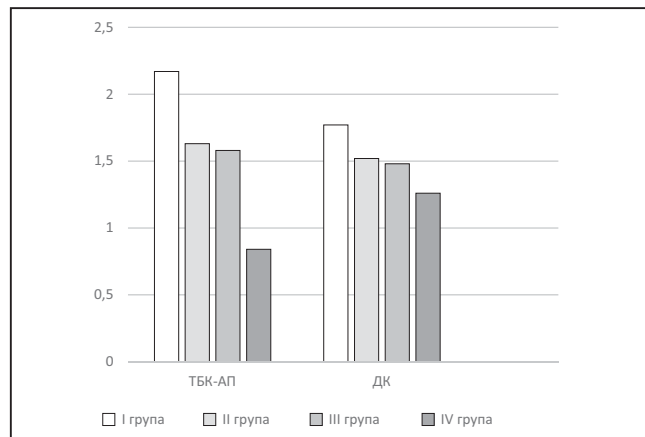


Рис. 2. Показники продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту, і дієнових кон'югатів у ротовій рідині в осіб підліткового та юнацького віку

порушень в організмі, розвитку ендогенної інтоксикації, навіть на доклінічній стадії захворювання. ДК — проміжні продукти ПОЛ, які є кінцевими продуктами розпаду жирних кислот, належать до токсичних метаболітів, чинять пошкоджуючу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти. ТБК-АП і ДК є показниками окисного стресу та ендогенної інтоксикації [7,11].

Оцінка стану ПОЛ у ротовій рідині учасників спостереження за даними рівня ТБК-АП показала вірогідну різницю між показниками в осіб підліткового та юнацького віку, що мають шкідливу звичку, та в осіб, що не палять. Аналіз отриманих даних виявив, що в осіб I групи кількість ТБК-АП була збільшеною на 61% порівняно з особами IV групи; в осіб II і III груп — відповідно на 48% і 47%. Крім того, кількість ДК у ротовій рідині була підвищеною як в осіб I групи, так і в осіб II і III груп — відповідно на 29%, 17% і 15% порівняно з особами IV групи (рис. 2).

Це означає, що прооксидантна ланка зазнає активації, що, своєю чергою, свідчить про ослаблення системи місцевого захисту та порушення гомеостазу тканин та органів ротової порожнини під впливом шкідливої звички паління, спричиняє розвиток та прогресування стоматологічної патології, у тому числі захворювань тканин пародонта. Розвивається оксидативний стрес, що підтверджується активацією процесів ПОЛ з одночасним пригніченням АОСЗ.

Висновки

В осіб підліткового та юнацького віку, що палять, спостерігається посилення процесів ПОЛ, що визначається підвищенням показ-

ника ТБК-АП, рівня ДК у ротовій рідині, а також зниження антиоксидантних властивостей, що проявляється зниженням активності ферментів супероксиддисмутази і каталази, що може призводити до посилення руйнації мембран та порушення їхніх структурних і функціональних властивостей, отже, сприяти розвитку та прогресуванню стоматологічних захворювань, у тому числі захворювань тканин пародонта.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні зміни маркерів антиоксидантно-прооксидантних систем ротової рідини залежно від вікової підгрупи, тривалості паління

і проведених лікувальних заходів в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Наведене дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфо-функціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abiramidevi M, Nagappan V, Prasad APK. (2018). Saliva a Tool for Diagnosis in Periodontal Diseases. Journal of Academy of Dental Education. 4 (1): 1–7.
2. Belenichev IF, Levitskyi EL, Gubskyi Yul, Kovalenko SI, Marchenko OM. (2002). Antioxidant defense system of the body (review). Modern problems of toxicology. 3: 8–19. [Беленічев ІФ, Левицький ЕЛ, Губський ЮІ, Коваленко СІ, Марченко ОМ. (2002). Антиоксидантна система захисту організму (огляд). Сучасні проблеми токсикології. 3: 8–19].
3. Bodnar PY, Klish IM, Bodnar YA, Bodnar TV, Soroka YuV. (2021). The state of lipid peroxidation and antioxidant protection in experimental neoplastic intoxication. Medical and clinical chemistry. 2; 23: 22–24. [Боднар ПЯ, Кліш ІМ, Боднар ЯЯ, Боднар ТВ, Сорока ЮВ. (2021). Стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантний захист при експериментальній неопластичній інтоксикації. Медична та клінічна хімія. 2; 23: 22–24].
4. Dmytrenko RR, Vambulyak AV, Boychuk IT. (2015). Mechanisms of periodontal tissue damage. Clinical dentistry. 3–4: 82. [Дмитренко РР, Бамбуляк АВ, Бойчук ІТ. (2015). Механізми ушкодження тканин пародонта. Клінічна стоматологія. 3–4: 82].
5. Homenko LO, Bidenko NV, Ostapko OL, Golubeva IM. (2016). Pediatric periodontology: the state of problems in the world and in Ukraine. Dentistry news. 3 (88): 67–71. [Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубева ІМ. (2016). Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. Новини стоматології. 3 (88): 67–71].
6. Homenko LO. (2015). Therapeutic dentistry for children. Kyiv: 2: 328. [Хоменко ЛО (2015). Терапевтична стоматологія. Київ: 2: 328].
7. Kaskova LF, Honcharenko VA. (2020). The effect of the treatment-prophylactic complex on indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection of the oral fluid of children with chronic catarrhal gingivitis. Clinical dentistry. 4: 93–100. [Каськова ЛФ, Гончаренко ВА. (2020). Вплив лікувально-профілактичного комплексу на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту ротової рідини дітей із хронічним катаральним гінгівітом. Клінічна стоматологія. 4: 93–100].
8. Kolesnikova OV, Radchenko AO. (2020). A modern view of the mechanisms of the development of oxidative stress and its biomarkers in the most common non-infectious diseases. Ukrainian therapeutic journal. 1: 51–61. [Колеснікова ОВ, Радченко АО. (2020). Сучасний погляд на механізми розвитку оксидативного стресу і його біомаркери при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях. Український терапевтичний журнал. 1: 51–61].
9. Lisetska IC. (2022). The condition of periodontal tissues in adolescents and young adults who smoke. Modern pediatrics. Ukraine. 3 (123): 33–37. [Лісецька ІС. (2022). Стан тканин пародонта в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. Сучасна педіатрія. Україна. 3 (123): 33–37].
10. Lisetska IC. (2022). The influence of smoking on biochemical indicators of oral fluid in adolescents and young adults. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4 (92): 37–41. [Лісецька ІС. (2022). Вплив паління на біохімічні показники ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку. Український журнал перинатологія та педіатрія. 4 (92): 37–41].
11. Lototska OV. (2013). Peroxidation of lipids and antioxidant protection in the body of experimental animals under the influence of subtoxic doses of copper against the background of drinking water with different contents of potassium stearate. Actual problems of transport medicine. 3 (33): 139–145. [Лотоцька ОВ. (2013). Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист в організмі піддослідних тварин під впливом субтоксичних доз мідді на фоні вживання питної води з різним вмістом стеарату калію. Актуальні проблеми транспортної медицини. 3 (33): 139–145].
12. Maliy DU, Antonenko MJ. (2013). Epidemiology of periodontal disease: age aspect. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 3: 41–43. [Малий ДЮ, Антоненко МЮ. (2013). Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 3: 41–43].
13. Novikov EM. (2017). Indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in oral fluid in chronic catarrhal gingivitis in children in the period of variable bite. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 4 (36); 11: 45–47. [Но-

- віков ЄМ. (2017). Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в ротовій рідині при хронічному катаральному гінгівіті у дітей в період змінного прикусу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 4 (36); 11: 45–47].
14. Palasyuk BO, Palasyuk OI. (2012). Peroxidation of lipids and oxidative modification of proteins in oral fluid in middle school children with chronic catarrhal gingivitis. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 4 (40); 12: 50–54. [Паласюк БО, Паласюк ОІ. (2012). Перекисне окиснення ліпідів та окисна модифікація білків у ротовій рідині в дітей середнього шкільного віку з хронічним катаральним гінгівітом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 4 (40); 12: 50–54].
15. PubMed. (2014). Periodontal disease. More than just gums. *Mayo Clin Health Lett*. 32; 10: ZE01–4.
16. Schneider SA, Saleh AYU. (2020). Biochemical indicators of oral fluid as a criterion for assessing the state of antioxidant-prooxidant systems in children with GERD manifestations. *Journal of dentistry*. 4 (113); 38: 96–101. [Шнайдер СА, Салех АЮ. (2020). Біохімічні показники ротової рідини, як критерій оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем у дітей з проявами ГЕРХ. *Вісник стоматології*. 4 (113); 38: 96–101].
17. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
18. Trokhimovych AA, Kishko MM, Slyvka YaI, Ganych OT. (2011). Free radical oxidation and antioxidant system in cardiovascular pathology. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University, «Medicine» series*. 2 (41): 361–364. [Трохимович АА, Кишко ММ, Сливка ЯІ, Ганич ОТ. (2011). Вільнорадикальне окиснення і антиоксидантна система в серцево-судинній патології. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2 (41): 361–364].
19. Trubka Y. (2018). Biochemical indicators of oral fluid in school-aged children with combined caries and chronic generalized catarrhal gingivitis under the influence of the treatment-prophylactic complex. *Child's health*. 3; 18: 269–273. [Трубка Ю. (2018). Біохімічні показники ротової рідини в дітей шкільного віку при поєднаному перебігу карієсу й хронічного генералізованого катарального гінгівіту під впливом лікувально-профілактичного комплексу. *Здоров'я дитини*. 3; 18: 269–273].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доцент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Рошко Микола Михайлович — д.мед.н., професор кафедри стоматології ПО, Заслужений діяч науки і техніки України. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6876-2533>.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616-053.32:613.953.1

О.О. Старець, Т.М. Хіменко, Н.В. Котова, С.І. Ісмаїлова, О.В. Канарьова

Фактори ризику та короткострокові наслідки відсутності або раннього припинення грудного вигодовування передчасно народжених дітей

Одеський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 57-63; doi 10.15574/PP.2023.93.57

For citation: Starets OO, Khimenko TM, Kotova NV, Ismayilova SI, Kanarova OV. (2023). Risk factors and short-term consequences of the absence or early cessation of breastfeeding in infants born preterm. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 57-63. doi: 10.15574/PP.2023.93.57.

Грудне вигодовування (ГВ) приносить користь усім немовлятам; це також стосується харчування передчасно народжених дітей, тому вкрай важливо, щоб матері отримували кваліфіковану та розширену підтримку лактації.

Мета — виявити фактори, що асоціюються з відсутністю або раннім припиненням ГВ; оцінити короточасні наслідки відсутності ГВ у передчасно народжених дітей; виявити зв'язок між практикою годування (ГВ або штучне вигодовування — ШВ) і дотриманням рекомендованих недоношеним дітям профілактичних заходів щодо харчування.

Матеріали та методи. Проведено анонімне онлайн-опитування батьків (self-reported) передчасно народжених дітей з використанням сервісу «Google Forms». До дослідження залучено 390 дітей, яких поділено на дві групи. До основної групи (ОГ) увійшло 290 дітей, які перебували на ШВ, до контрольної (КГ) — 70 дітей на ГВ.

Результати. Раннє припинення ГВ передчасно народженої дитини або початок годування з ШВ асоціюється з такими факторами: вік матері до 18 або від 38 років (ВШ=3,47; 95% ДІ: 0,84–2,40); чоловіча стать дитини (ВШ=2,43; 95% ДІ: 1,41–4,18); народження від багатоплідної вагітності (ВШ=1,94; 95% ДІ: 1,01–3,73); тривала (понад 7 діб) штучна вентиляція легень (ВШ=2,52; 95% ДІ: 1,36–4,66); тривале (понад 14 діб) зондове годування дитини (ВШ=1,96; 95% ДІ: 1,14–3,36). Діти ОГ віком 6 місяців коригованого віку вірогідно частіше мали затримку психомоторного розвитку.

Висновки. Під час консультування батьків із питань харчування передчасно народженої дитини на першому році життя слід враховувати, що за відсутності ГВ батьки починають вводити перший прикорм дитині ($p < 0,001$), у тому числі багатий на залізо ($p = 0,01$), а батьки дитини на ГВ частіше нехтують рекомендаціями щодо додавання заліза та вітаміну D (ВШ=2,09 і ВШ=1,92, відповідно). Відсутність ГВ передчасно народжених дітей щонайменше протягом перших 6 місяців життя асоціюється з підвищенням ризику розвитку atopічного дерматиту та гострих респіраторних захворювань на першому році життя (ВШ=2,14 і ВШ=2,24, відповідно).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: грудне вигодовування, штучне вигодовування, передчасно народжені діти, фізичний розвиток, психомоторний розвиток, прикорм.

Risk factors and short-term consequences of the absence or early cessation of breastfeeding in infants born preterm

O.O. Starets, T.M. Khimenko, N.V. Kotova, S.I. Ismayilova, O.V. Kanarova

Odessa National Medical University, Ukraine

Breastfeeding (BF) benefits all babies; it also benefits preterm infants, so it is crucial that mothers receive skilled and expanded lactation support.

Purpose — to identify factors associated with the absence or early cessation of BF, to evaluate the short-term consequences of the absence of BF in preterm infants and to identify the relationship between feeding practices (BF vs formula feeding — FF) and adherence to preventive measures recommended for preterm children, related with food.

Materials and methods. An anonymous online survey of parents (self-reported) of preterm infants was conducted using the Google Forms service. The study involved 390 children divided into two groups. The main group (MG) included 290 children who were on mechanical ventilation, and the control group (CG) included 70 children on BF.

Results. Early termination of BF of a preterm baby or start from FF is associated with the following factors: maternal age under 18 or older than 38 years old (OR=3.47; 95% CI: 0.84–2.40), male gender of the child (OR=2.43; 95% CI: 1.41–4.18), birth from a multiple pregnancy (OR=1.94; 95% CI: 1.01–3.73), prolonged (more than 7 days) mechanical lung ventilation (OR=2.52; 95% CI: 1.36–4.66) and prolonged (more than 14 days) tube feeding of the child (OR=1.96; 95% CI: 1.14–3.36). Children of MG aged 6 months of adjusted age were significantly more likely to have delayed psychomotor development.

Conclusions. When counseling parents on the nutrition of a child born preterm in the first year of life, it should be taken into account that in the absence of BF, parents start introducing the first complementary foods to the child later ($p < 0.001$), including those rich in iron ($p = 0.01$), and parents of a BF child more often neglect the recommendations for adding iron and vitamin D (OR=2.09 vs OR=1.92). The lack of BF of preterm babies for at least the first 6 months of life is associated with an increased risk of developing atopic dermatitis and acute respiratory diseases in the first year of life (OR=2.14 and OR=2.24, respectively). The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: breastfeeding, formula feeding, children born preterm, growth, development, supplementary food.

Вступ

Грудне вигодовування (ГВ) є корисним усім немовлятам. Воно забезпечує оптимальну функцію шлунково-кишкового тракту, захист організму і психологічне благополуччя матері та дитини. Усім дітям рекомендується виключно ГВ до 4–6 місяців після народження і підтримується продовження ГВ до 2 років за умови введення прикорму [2,12]. Комітет із питань харчування Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гематологів і нутриціологів рішуче схвалює грудне молоко як основний продукт харчування передчасно народжених дітей і наголошує, що матері повинні отримувати кваліфіковану та розширену підтримку лактації. Потреба в активній харчовій підтримці зростає з меншим гестаційним віком, але необхідні дослідження, щоб оцінити переваги та ризики забезпечення збагачення поживними речовинами цих немовлят [10]. Показники ГВ у недоношених дітей гірші, ніж у доношених дітей. У популяційному дослідженні встановлено, що шанс отримувати грудне молоко при виписці з лікувального закладу був на 18% нижчим для пізніх і на 26% нижчим для помірно недоношених порівняно з доношеними немовлятами. Імовірність годування виключно грудним молоком при виписці з лікувального закладу також була значно нижчою (відповідно 40% і 34% проти 65%). Також є дані, що показують меншу тривалість ГВ у популяції пізніх і помірно недоношених дітей [14]. Систематичний огляд підтверджує, що втручання, які підтримують лактацію та ГВ, пов'язані зі збільшенням частоти отримання передчасно народженими дітьми грудного молока та ексклюзивного ГВ [13].

Постнатальна затримка зростання визначається як основна проблема, що відображає неоптимальне харчування дуже і надзвичайно недоношених дітей. Ці діти також часто мають труднощі з годуванням, що затримує їхню виписку додому, а також гірші показники початку та тривалості ГВ порівняно з доношеними немовлятами і часто мають порушення темпів зростання не тільки в період новонародженості, але й у ранньому віці [7,15].

Цілкові імовірно, що фактори харчування, разом або незалежно, можуть впливати на розвиток дітей. Когортне дослідження оцінки ризику нейросенсорних і когнітивних порушень у передчасно народжених дітей 2-річного коригованого віку (КВ) показує, що неотримання грудного молока дітьми при виписці з лікуваль-

ного закладу визначено як незалежний фактор ризику когнітивних порушень, тобто довгострокові результати неврологічного розвитку передчасно народжених дітей можуть бути поліпшені за умови ГВ [8,11].

Через меншу тривалість вагітності та меншу масу тіла (МТ) при народженні передчасно народжені діти мають нижчі запаси заліза при народженні порівняно з доношеними новонародженими [18]. Рандомізоване контрольоване дослідження, проведене в змішаній групі пізніх і помірно недоношених та доношених дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, свідчить, що добавки заліза знижують ризик дефіциту заліза у віці 6 місяців [4] і 1 рік, але не в 3,5 року [6]. Добавки заліза знижують ризик поведінкових проблем у дітей віком 3,5 і 7 років [5]. Харчові потреби пізніх і помірно недоношених дітей у кальції, фосфорі, вітамінах і мікроелементах, імовірно, вищі, ніж у доношених дітей, але бракує наукових даних, щоб рекомендувати точне їхнє споживання, оскільки систематичні огляди не виявили ані спостережних, ані рандомізованих контрольованих досліджень для оцінки потреб у харчуванні недоношених дітей для цих поживних речовин, крім вітаміну D [1,10].

Отже, харчування передчасно народжених дітей впливає на їхнє зростання і розвиток. Відсутність ГВ у цій категорії дітей пов'язане з порушенням зростання, гіршими когнітивними та поведінковими результатами. Тому доцільно виявляти фактори ризику раннього припинення ГВ або старту зі штучного вигодовування (ШВ), щоб поліпшити консультативну допомогу матерям із питань підтримки лактації та ГВ. На сьогодні бракує науково обґрунтованих даних щодо точних потреб у харчуванні недоношених дітей, особливо в період найінтенсивнішого зростання на першому році життя. При цьому є доведені профілактичні заходи, що позитивно впливають на зростання і розвиток дітей, зокрема, своєчасне введення прикорму, оптимального за якісним складом, призначення препарату заліза та вітаміну D.

Мета дослідження — виявити фактори, що асоціюються з відсутністю або раннім припиненням ГВ; оцінити короточасні наслідки відсутності ГВ у передчасно народжених дітей; виявити зв'язок між практикою годування (ГВ або ШВ) і дотриманням рекомендованих недоношеним дітям профілактичних заходів щодо харчування.

Матеріали та методи дослідження

Проведено анонімне онлайн-опитування батьків (self-reported) передчасно народжених дітей 2–3-го року життя, з використанням сервісу «Google Forms». В опитуванні взяли участь 415 респондентів, які проживають на території України, за період з лютого 2019 року по квітень 2021 року. Дослідження проведено з дотриманням норм біоетики відповідно до Гельсінської декларації. Усі відповіді отримано абсолютно анонімно та добровільно.

Критерії залучення до дослідження: гестаційний вік дитини до 37 тижнів і вік дитини на момент проходження опитування не менше ніж 12 місяців і не більше ніж 36 місяців.

Для подальшого аналізу відібрано 406 анкет, що відповідали критеріям залучення. Відповіді 9 респондентів не внесено в дослідження, оскільки діти не відповідали критеріям залучення за терміном гестації або хронологічним віком на момент опитування.

Опитувальник складався з чотирьох блоків. У першому блоці були запитання щодо віку матері, статі дитини, терміну гестації, МТ при народженні, перебігу неонатального періоду; у другому — щодо параметрів фізичного (ФР) і психомоторного розвитку (ПМР) дитини; у третьому — щодо вигодовування дитини впродовж першого року життя; у четвертому — щодо частоти й перебігу захворювань протягом першого року життя (гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), дерматитів, анемії тощо).

Усіх дітей поділено на дві групи залежно від виду вигодовування. До основної групи (ОГ) залучено 290 дітей, які отримували ШВ від народження або ГВ менше одного місяця. Слід зазначити, що всі діти на ШВ отримували високоадаптовані замінники грудного молока відповідно до віку і стану дитини. До контрольної групи (КГ) залучено 70 дітей, які отримували ГВ не менше 6 місяців. З дослідження вилучено 46 анкет дітей, які отримували змішане вигодовування або ГВ менше 6 місяців. Таким чином, до основного дослідження залучено 360 дітей.

Для виявлення факторів ризику раннього припинення ГВ або старту із ШВ проведено монофакторний аналіз даних про вік матері (до 18 років і від 38 років), народження від багатоплідної вагітності, гестаційний вік і МТ дитини при народженні, а також про перебіг неонатального періоду: пролонгована (>7 діб) штучна вентиляція легень (ШВЛ) і зондове вигодовування тривалістю >14 діб. Для виявлення ко-

роткострокових наслідків раннього припинення ГВ та початку ШВ проаналізовано показники розвитку дитини: наявність затримки ФР, наявність затримки ПМР (ЗПМР) у 6 і 12 місяців КВ, терміни прорізування зубів. Також оцінено частоту і наявність захворювань у дітей на першому році життя. Крім того, проаналізовано терміни введення прикорму (раннє — до 4 місяців КВ; пізнє — пізніше 6 місяців КВ) та його якісний склад, дотримання рекомендацій щодо застосування вітаміну D і заліза дитиною.

Статистичну обробку даних здійснено із застосуванням програмного забезпечення «STATISTICA 10.0». Для параметричних даних розраховано показник середньої арифметичної (M) і величину її похибки (m), t-критерій Стюдента. Для непараметричних даних розраховано абсолютну та відносну частоту (абс., %) і показник відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

Діти, народжені від матерів віком до 18 років або від 38 років, приблизно в 3 рази частіше розпочинали з ШВ або перейшли на ШВ упродовж першого місяця життя (табл. 1). Цей факт може бути пов'язаний як із соціально-економічними факторами (брак досвіду і відповідних знань про користь ГВ для дитини та жінки, відсутність підтримки з боку рідних, необхідність вийти на роботу тощо), так і зі станом здоров'я жінки; що корелює з літературними даними [3]. Отримані нами дані показують, що народження від багатоплідної вагітності підвищує ризик раннього переходу дитини з ГВ на ШВ (табл. 1).

Розподіл за статтю (хлопчики/дівчатка) у групах був вірогідно неоднорідним, встановлено, що хлопчики майже в 2,5 рази частіше отримували ШВ порівняно з дівчатками (табл. 1). Середній гестаційний вік і МТ при народженні були вірогідно нижчими в дітей ОГ. При цьому в когорті переважали діти, народжені віком від 32 до 37 тижнів гестації, так, частка пізніх недоношених становила 58,33% (95% ДІ: 53,18–63,39), помірно недоношених — 41,67% (95% ДІ: 36,69–46,82).

Діти, які мали обтяжений перебіг неонатального періоду, довго потребували ШВЛ і зондового вигодовування, також статистично значно частіше отримувати штучні суміші, а не грудне молоко. Це може бути наслідком багатьох факторів: недостатня лактація матері на тлі пе-

Таблиця 1

Фактори ризику передчасно народжених дітей за відсутності грудного вигодовування або за раннього переходу на штучне вигодовування

Ознака	Основна група (n=290)	Контрольна група (n=70)	Відношення шансів; 95% довірчий інтервал	t-критерій Стьюдента
Вік матері < 18 і >38 років, абс. (%) 95% ДІ	39 (13,45) 10,00–17,86	3 (4,29) 1,47–11,86	3,47; 1,04–11,58*	
Багатоплідна вагітність, абс. (%) 95% ДІ	89 (30,69) 25,66–36,22	13 (18,57) (11,19–29,23)	1,94; 1,01–3,73*	
Хлопчики/дівчатка, абс. (%) / абс. (%) 95% ДІ / 95% ДІ	162(55,86)/128(44,14) 50,11–61,46/38,54–49,89	24(34,29)/46(65,71) 24,25–45,96/54,04–75,75	2,43; 1,41–4,18*	
Середній гестаційний вік, тижні	30,40±3,21	31,31±2,66		-2,20; p=0,03*
Середня маса тіла при народженні, г	1466,41±527,64	1719,14±471,79		-3,67; p<0,001*
Маса тіла при народженні < 1500 г, абс. (%) 95% ДІ	158 (54,48) 48,73–60,12	32 (45,71) 34,57–57,30	1,42; 0,84–2,40	
Штучна вентиляція легень >7 діб, абс. (%) 95% ДІ	118 (40,69) (35,19–46,43)	15 (21,43) (13,44–32,39)	2,52; 1,36–4,66*	
Зондове годування > 14 діб, абс. (%) 95% ДІ	151 (52,07) (46,33–57,75)	25 (35,71) (26,77–48,85)	1,96; 1,14–3,36*	

Примітка: * — статистично значущий показник.

редчасних пологів, стресу, відсутності сумісного перебування з дитиною; складнощі у своєчасній доставці зціженого молока, якщо мати не перебуває з дитиною у відділенні реанімації новонароджених, наприклад; стан дитини, що потребує призначення лікувальних сумішей із вищою калорійністю, тощо; недостатня робота медперсоналу з матерями для підтримки лактації та бажання вигодовувати дитину грудним молоком у подальшому [12]. Звісно, ступінь функціональної зрілості та перебіг неонатального періоду відіграють значну роль у період становлення ентерального харчування та вибору оптимального виду вигодовування для кожної конкретної дитини, з урахуванням усіх факторів ризику, але те, що в КГ було багато дітей з МТ при народженні <1500 г (майже 46%), свідчить про те, що жінки готові зберегти лактацію, навіть у період перебування дитини у відділеннях патології новонароджених. Тому на етапі стаціонарної допомоги недоношеним не оціненна роль лікарів і середнього медичного персоналу в підтримці лактації та ГВ [13,14].

Аналізуючи ФР дітей, встановлено вищі показники середньої МТ у віці 6 і 12 місяців КВ серед дітей ОГ (6937,62±775,85 г і 9092,86±1063,4 г, відповідно), ніж

у дітей КГ (6791,67±762,93 г і 8812,50±858,65 г, відповідно). Хоча різниця не була статистично значущою (t-критерій Стьюдента — 1,18 і 1,70, відповідно; p>0,05), цей факт відображає тенденцію до швидшого набору МТ при ШВ немовлят. У досліджуваній когорті не було дітей з ожирінням, але в 11 (3,79%) дітей ОГ (95% ДІ: 2,13–6,66%) відмічався ризик надмірної ваги, що корелює з результатами, отриманими нами в попередніх дослідженнях [9].

Недостатня МТ до віку зустрічалася з приблизно однаковою частотою в обох групах, як у 6, так і в 12 місяців КВ. Цей показник удвічі зменшувався у 12 місяців КВ незалежно від виду вигодовування (табл. 2). Це може свідчити про те, що на зростання передчасно народженої дитини впливає комплекс факторів, а не тільки характер вигодовування [11]. Також слід зазначити, що побоювання деяких батьків, що дитина на ГВ гірше набиратиме МТ, не виправдані.

Передчасно народжені діти знаходяться в групі ризику ЗПМР, що потребує особливої уваги спеціалістів і застосування всіх доступних методів профілактики [16,17]. Раніше виявлено позитивний вплив ГВ на ПМР немовлят [8]. У досліджуваній когорті ЗПМР у 6 місяців КВ вірогідно частіше зустрічалася в ОГ,

Таблиця 2

Зв'язок між відсутністю грудного вигодовування або раннім переходом на штучне вигодовування та розвитком передчасно народжених дітей на першому році життя

Ознака	Основна група (n=290)	Контрольна група (n=70)	Відношення шансів; 95% довірчий інтервал
Недостатня маса тіла в 6 місяців коригованого віку, абс. (%) 95% ДІ	98 (33,79) 28,59–39,42	23 (32,86) 23,00–44,50	1,04; 0,60–1,82
Недостатня маса тіла в 12 місяців коригованого віку, абс. (%) 95% ДІ	44 (15,17) 11,50–19,75	11 (15,71) 9,01–25,99	0,96; 0,47–1,97
Затримка психомоторного розвитку в 6 місяців коригованого віку, абс. (%) 95% ДІ	231 (79,66) 74,65–83,89	43 (61,43) 49,72–71,95	2,46; 1,41–4,30*
Затримка психомоторного розвитку в 12 місяців коригованого віку, абс. (%) 95% ДІ	155 (53,45) 47,70–59,11	29 (41,43) 30,63–53,12	1,62; 0,96–2,75
Прорізування перших зубів у віці >8 місяців коригованого віку, абс. (%) 95% ДІ	40 (13,79) 10,30–18,24	8 (11,43) 5,91–20,96	1,24; 0,55–2,78

Примітка: * — статистично значущий показник.

у 12 місяців КВ різниця також спостерігалася, але не була значущою (табл. 2). Отже, можна відзначити важливість не тільки складу грудного молока, але й тісного контакту між матір'ю та дитиною на ГВ, що особливо необхідно для дитини в першому півріччі життя. З іншого боку, сучасні високоадаптовані суміші максимально наближені за складом до грудного молока і дають змогу дітям на ШВ зростати та розвиватися відповідно до вікових норм. Крім того, глибока оцінка рівня ПМР лімітована методом дослідження (анкетування батьків (self-report)).

Параметри біологічного розвитку оцінені неінвазивно, для цього досліджено темпи прорізування зубів. Серед дітей обох груп пізніше прорізування зубів (пізніше 8 місяців КВ) спостерігалася дещо частіше, ніж у 10%, і не мало значущої різниці залежно від виду вигодовування (табл. 2).

Оскільки терміни введення першого прикорму, вибір продуктів і своєчасність їхнього введення, а також дотримання профілактичних рекомендацій щодо додавання заліза та вітаміну D дуже важливі для зростання та розвитку дитини в другому півріччі життя, на наступному етапі оцінено ці аспекти в контексті зв'язку з практикою годування дитини (ГВ або ШВ). Терміни введення перших продуктів прикорму в дітей з когорти коливалися від 3 до 8 місяців КВ (від 4 до 10 місяців

паспортного віку). При цьому частіше густу їжу вводили між 6 і 7-м місяцями КВ. Діти ОГ отримували прикорми вірогідно пізніше порівняно з дітьми КГ ($p < 0,001$) (табл. 3). Раннє введення прикорму (до 4 місяців КВ) значно частіше спостерігалася серед дітей КГ (ВШ=2,20; 95% ДІ: 1,11–4,34). Пізнє введення прикорму (пізніше 6 місяців КВ) відмічалася в 11–15% випадків та не мало значущої різниці між групами.

Також серед дітей ОГ пізніше вводили продукти багаті на залізо, такі як м'ясне пюре ($p=0,01$) (табл. 3). Статистично значущої різниці між групами щодо терміну введення інших продуктів не виявлено, але слід зазначити, що м'який сир та яєчний жовток в обох групах вводили на 1–2 місяці пізніше. Так, у віці від 7 місяців КВ уперше отримували м'ясне пюре 16,11% (95% ДІ: 12,67–20,26) дітей, яєчний жовток — 24,44% (95% ДІ: 20,29–29,14), м'який сир — 21,67% (95% ДІ: 17,72–26,21), а це відповідає 9–12 місяцям паспортного віку. Хоча більшість дітей розпочинали отримувати додаткову їжу вчасно і, певно, мали ознаки готовності її отримувати, вони якнайменше протягом місяця не отримували з прикормом продукти, багаті на білок, кальцій, залізо, цинк, вітаміни, ненасичені жирні кислоти. Це може бути фактором, який підвищує ризик затримки зростання і розвитку, спричиняє виникнення дефіциту мінералів, вітамінів, білка і призво-

Таблиця 3

Зв'язок між відсутністю грудного вигодовування або раннім переходом на штучне вигодовування і термінами введення, якісним складом продуктів прикорму та прихильністю до профілактичних заходів у передчасно народжених дітей першого року життя

Ознака	Основна група (n=290)	Контрольна група (n=70)	Відношення шансів; 95% довірчий інтервал	t-критерій Стьюдента
Середній вік введення першого прикорму, місяці коригованого віку	6,53±0,94	6,03±0,91		3,84; p<0,001*
Введення першого прикорму до 4 місяців коригованого віку, абс. (%) 95% ДІ	32 (11,03) 7,93–15,16	15 (21,43) 13,44–32,39	2,20; 1,11–4,34*	
Введення першого прикорму після 6 місяців коригованого віку, абс. (%) 95% ДІ	42 (14,48) 10,90–19,00	8 (11,43) 5,91–20,96	1,31; 0,59–2,94	
Середній вік введення м'ясного пюре, місяці коригованого віку	6,87±1,27	6,44±0,87		2,57; p=0,01*
Профілактичне застосування заліза, абс. (%) 95% ДІ	132 (45,52) (39,88–51,27)	20 (28,57) (19,32–40,05)	2,09; 1,18–3,86*	
Профілактичне застосування вітаміну D, абс. (%) 95% ДІ	234 (80,96) (75,76–84,82)	48 (68,57) (56,97–78,24)	1,92; 1,07–3,43*	

Примітка: * — статистично значущий показник.

Таблиця 4

Зв'язок між відсутністю грудного вигодовування або раннім переходом на штучне вигодовування та захворюваністю передчасно народжених дітей на першому році життя

Ознака	Основна група (n=290)	Контрольна група (n=70)	Відношення шансів; 95% довірчий інтервал
Пізня анемія недоношених, абс. (%) 95% ДІ	62 (21,38) 17,05–26,46	15 (21,45) 7,95–24,34	1,00; 0,53–1,88
Атопічний дерматит, абс. (%) 95% ДІ	65 (22,41) 17,99–27,56	8 (11,43) 5,91–20,96	2,24; 1,02–4,92*
Гострі респіраторні захворювання ≥3 випадків за перший рік, абс. (%) 95% ДІ	107 (36,90) 31,55–42,59	15 (21,43) 13,44–32,39	2,14; 1,15–3,98*

Примітка: * — статистично значущий показник.

дить до захворюваності на першому році життя тощо [16,17,19].

Виявлено значно більшу прихильність до профілактичного застосування препаратів заліза та вітаміну D серед дітей ОГ. Лише чверть дітей КГ отримували препарати заліза та дві третини — вітамін D (табл. 3). Згідно з чинними локальними та міжнародними рекомендаціями, передчасно народжені діти на ГВ мають отримувати препарати заліза та вітамін D протягом першого року з профілактичною метою. Це свідчить про необхідність приділити особливу увагу цьому питанню в консультуванні батьків недоношених дітей першого року життя.

Аналіз частоти захворювань передчасно народжених дітей показав результати, що збігаються з багатьма дослідженнями: відсутність ГВ щонай-

менше протягом перших 6 місяців асоціюється з підвищенням більш ніж удвічі ризику розвитку як атопічного дерматиту, так і частоти ГРЗ на першому році життя (табл. 4). Не виявлено значущої відмінності в частоті пізньої анемії в дітей ОГ і КГ, проте привертає увагу, що більше ніж одна п'ята дітей обох груп мала цей стан, що вказує на недостатню прихильність батьків до виконання профілактичних заходів. Тобто слід активізувати консультативну допомогу батькам із питань харчування передчасно народжених дітей.

Висновки

Раннє припинення ГВ передчасно народженої дитини або старт годування з ШВ асоціюється з такими факторами: вік матері до 18 років або від 38 років; чоловіча стать ди-

тини; народження від багатоплідної вагітності; тривала (понад 7 діб) ШВЛ і тривале (понад 14 діб) зондове годування дитини. Ці фактори та їхнє поєднання потребують від медичного персоналу більш активної консультативної допомоги матерям із питань підтримки лактації та ГВ. При цьому слід враховувати, що чим менша гестаційна зрілість дитини та її МТ при народженні, тим вища ймовірність відсутності ГВ.

Штучне вигодовування передчасно народженої дитини високоадаптованими сумішами не має негативного впливу на ФР, але відмічено, що діти основної групи у віці 6 місяців КВ вірогідно частіше мають ЗПМР, у 12 місяців КВ ця різниця не була значущою.

Під час консультування батьків із питань харчування передчасно народженої дитини на першому році життя слід враховувати, що за відсутності ГВ батьки пізніше починають вводити перший прикорм дитині, у тому числі багатий на залізо, а батьки дитини на ГВ частіше нехтують рекомендаціями щодо додавання заліза та вітаміну D.

Відсутність ГВ передчасно народжених дітей щонайменше протягом перших 6 місяців життя асоціюється з підвищеним ризиком розвитку atopічного дерматиту та ГРЗ на першому році життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. (2010). ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 50: 85–91.
- American Academy of Family Physicians. (2019). Breastfeeding, Family Physicians Supporting (Position Paper). URL: <https://www.aafp.org/about/policies/all/breastfeeding-support.html>.
- Bartal MF, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. (2020, Dec). Factors Associated with Formula Feeding among Late Preterm Neonates. *Am J Perinatol.* 37 (14): 1393–1399.
- Berglund S, Westrup B, Domellof M. (2010). Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *J Pediatrics.* 126: e874–e883.
- Berglund SK, Chmielewska A, Starnberg J et al. (2018). Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial. *J Pediatr Res.* 83: 111–118.
- Berglund SK, Westrup B, Domellof M. (2015). Iron supplementation until 6 months protects marginally low-birth-weight infants from iron deficiency during their first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 60: 390–395.
- Gong YH, Ji CY, Shan JP. (2015). A longitudinal study on the catch-up growth of preterm and term infants of low, appropriate, and high birth weight. *Asia Pac J Public Health.* 27: N1421–N1431.
- Johnson S, Evans TA, Draper ES et al. (2015). Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 100: F301–F308.
- Kotova NV, Starets OO, Khimenko TM, Herashchenko YO, Kovalenko DA. (2020). Survey of existing infant feeding practices: interviewing the parents. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 10; 1(35): 14–21. [Котова НВ, Старець ОО, Хіменко ТМ та ін. (2020). Дослідження існуючої практики годування дітей першого року життя: опитування батьків. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 10; 1(35): 14–21].
- Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M et al. (2019, Aug). Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 69 (2): 259–270.
- McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA et al. (2011). Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics.* 127: 1111–1124.
- Meek JY, Noble L. (2022). Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics.* 150.
- Patnode CD, Henninger ML, Senger CA et al. (2016). Primary care interventions to support breastfeeding: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 316: 1694–1705.
- Radtke JV. (2011). The paradox of breastfeeding-associated morbidity among late preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 40: 9–24.
- Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR et al. (2009). Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr.* 9: 71.
- Starets O, Khimenko T. (2019). Studying the ways of vitamins and minerals supplementation in preterm infants. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 9; 4 (34): 75–81. [Старець ОО, Хіменко ТМ. (2019). Вивчення шляхів корекції харчування та дефіциту мінералів і вітамінів у недоношених дітей першого року життя. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 9; 4 (34): 75–81].
- Starets O, Khimenko T. (2022). Survey the parents and primary healthcare workers awareness concerning the peculiarities of infants born preterm nutrition, timing of complementary foods introduction and adherence to the implementation of medical recommendations. International scientific conference «New trends and unsolved issues in medicine». Conference proceedings Riga, Latvia: «Baltija Publishing»: 174–179.
- Uijterschout L, Domellof M, Abbink M et al. (2015). Iron deficiency in the first 6 months of age in infants born between 32 and 37 weeks of gestational age. *Eur J Clin Nutr.* 69: 598–602.
- Vissers KM, Feskens EJM, van Goudoever JB, Janse AJ. (2018). The Timing of Initiating Complementary Feeding in Preterm Infants and Its Effect on Overweight: A Systematic Review. *Ann Nutr Metab.* 72 (4): 307–315.

Відомості про авторів:

Старець Олена Олександрівна — д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії Одеського НМедУ; Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 5. Researcher ID (Web of Science) J-1811-2018. <https://orcid.org/0000-0003-4918-5870>.

Хіменко Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики педіатрії Одеського НМедУ; Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 5. Researcher ID (Web of Science) <https://publons.com/researcher/AAL-2324-2020/>. <https://orcid.org/0000-0002-5785-9786>.

Котова Наталя Володимирівна — д.мед.н., професор кафедри пропедевтики педіатрії Одеського НМедУ; Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 5. Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com/S-4471-2016>. <https://orcid.org/0000-0001-6023-5168>.

Ісмаїлова Сімузар Ільхам кизи — студентка VI курсу Одеського НМедУ; Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 5.

Канарьова Олександра Володимирівна — студентка VI курсу Одеського НМедУ; Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 5.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.432-008:575.17-053.2

М.Л. Аряєв, Л.І. Сеньківська

Генетичний поліморфізм GHR-ехон 3 в дітей з дефіцитом гормону росту

Одеський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 64-68; doi 10.15574/PP.2023.93.64

For citation: Aryayev ML, Senkivska LI. (2023). GHR-exon 3 genetic polymorphism in children with growth hormone deficiency. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 64-68. doi: 10.15574/PP.2023.93.64.

Результативність новітніх генетичних технологій для досягнення прогресу в діагностиці дефіциту гормону росту (ДГР) та прогнозуванні ростової відповіді на терапію рекомбінантним гормоном росту людини (rГРл) досліджена недостатньо. Як можливий предиктор ростової відповіді на замісну терапію розглянуто генетичний поліморфізм GHR-ехон 3, проте отримані дані суперечливі.

Мета — визначити алельні варіанти гена рецептора гормону росту (GHR-ехон 3) у дітей з ДГР; виявити зв'язок генетичного поліморфізму з іншими потенційними клініко-ауксологічними предикторами ростової відповіді.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради. Когорта дітей із ДГР включала 92 дитини (69 хлопчиків і 23 дівчинки). Генотипування двох алелей GHR-ехон 3 (d3 — exon 3 deletion; fl — full-length gene) виконано методом трипраймерної полімеразної ланцюгової реакції. Після визначення генотипу GHR-ехон 3 (d3/d3; d3/fl; fl/fl) генетичні дані кодовано на основі наявності або відсутності алелі d3 (d3-GHR, fl/fl-GHR відповідно).

Результати. Встановлено відмінності ростового потенціалу в дітей з ДГР, пов'язані з генотипом d3-GHR, порівняно з генотипом fl/fl-GHR. У дітей без попереднього лікування генотип d3-GHR асоціюється з вищими показниками «ріст на початку (SDS)», «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» і стимулює додаткове збільшення швидкості росту на 2,2 см за перший рік терапії. Результати терапії другого року rГРл не виявили подібної закономірності ростової відповіді. Врахування генетичного поліморфізму GHR-ехон 3 підвищує чутливість і точність математичної моделі прогнозування ростової відповіді на замісну терапію в дітей з ДГР.

Висновки. Генотип d3-GHR асоційований з кращою ростовою відповіддю дітей з ДГР на першому році замісної терапії, але не на другому.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дефіцит гормону росту, GHR-ехон 3, діти.

GHR-exon 3 genetic polymorphism in children with growth hormone deficiency

M.L. Aryayev, L.I. Senkivska

Odessa National Medical University, Ukraine

The effectiveness of the latest genetic technologies in advancing the diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) and predicting growth response to recombinant human growth hormone (rHGh) therapy has been insufficiently studied. The genetic polymorphism of GHR-exon 3 has been considered as a possible predictor of growth response to replacement therapy, but the data obtained are contradictory.

Purpose — to identify allelic variants of the growth hormone receptor gene (GHR-exon 3) in children with GHD; to identify the relationship of genetic polymorphism with other potential clinical and auxological predictors of growth response.

Materials and methods. The study was conducted at the Odessa Regional Children's Clinical Hospital of the Odessa Regional Council. The cohort of children with GHD included 92 children (69 boys and 23 girls). Genotyping of two alleles of GHR-exon 3 (d3 — exon 3 deletion; fl — full-length gene) was performed by the method of triprimer polymerase chain reaction. After determination of the GHR-exon 3 genotype (d3/d3; d3/fl; fl/fl), genetic data were coded based on the presence or absence of the d3 allele (d3-GHR, fl/fl-GHR, respectively).

Results. Differences in growth potential in children with GHD associated with the d3-GHR genotype compared to the fl/fl-GHR genotype were found. In children without prior treatment, the d3-GHR genotype is associated with higher rates of «growth at baseline (SDS)», «growth (SDS) — target growth (SDS)» and stimulates an additional increase in growth rate by 2.2 cm in the first year of therapy. The results of the second year of rHGh treatment did not reveal a similar pattern of growth response. Taking into account the genetic polymorphism of GHR-exon 3 increases the sensitivity and accuracy of the mathematical model for predicting the growth response to replacement therapy in children with GHD.

Conclusions. The d3-GHR genotype is associated with a better growth response in children with GHD in the first year of replacement therapy, but not in the second.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: growth hormone deficiency, GHR-exon 3, children.

Вступ

Актуальність проблеми низькорослості в дитячій популяції визначається суттєвою поширеністю патології та складністю диференціальної діагностики [5]. У дітей низькорослість зустрічається з частотою 2,5% і встановлюється у випадках, коли ріст як мінімум на два стандартні відхилення (SDS) нижчий

за середній або знаходиться в третьому перцентилі для цього віку та статі [7]. Дефіцит гормону росту (ДГР) зустрічається з частотою 1:4000–10000 народжених живими і є однією з основних причин звернення по допомогу до дитячого ендокринолога [6]. Сучасні методи діагностики захворювання вважаються субоптимальними та не розглядаються як

«золотий стандарт», оскільки відомі діагностичні прийоми недостатньо інформативні та переважно базуються на лікарській інтегрованій оцінці клінічної картини, ауксологічних даних і кісткового віку (КВ) [3]. На сьогодні недостатньо досліджена результативність новітніх генетичних технологій, у тому числі секвенування цілого екзона та цілого геному, для досягнення прогресу в діагностиці ДГР і прогнозуванні ростової відповіді на терапію рГРл [4,12]. Як можливий предиктор ростової відповіді на замісну терапію розглядався генетичний поліморфізм GHR-ехон 3, проте отримані дані виявилися суперечливими [1,2,11]. Подальший пошук генетичних біомаркерів прогнозування найближчої та віддаленої ростової відповіді визнається перспективним напрямом клінічної та фундаментальної медицини [10].

Мета дослідження — визначити алельні варіанти гена рецептора гормона росту (GHR-ехон 3) у дітей з ДГР; виявити зв'язок генетичного поліморфізму з іншими потенційними клініко-ауксологічними предикторами ростового потенціалу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради (КНП «ОДКЛ» ООР) із постійним залученням нових пацієнтів. За 8 років дослідження сформовано контингент із 92 дітей з ДГР. Діагноз встановлено на підставі комплексу релевантних клінічних, ауксологічних та параклінічних даних з урахуванням викиду гормона росту (ГР) у провокаційному тестуванні: 7–10 нг/мл — часткова недостатність; <7 нг/мл — повна недостатність ГР. Хронологічний вік (ХВ) на початок терапії дітей становив $7,2 \pm 0,36$ року при вираженій низькорослості (ріст SDS — $3,4 \pm 0,1$). Усі діти отримували рГРл у дозі 0,033 мг/кг/добу. До контрольної групи увійшли 80 дітей, порівнянних за статтю та ХВ, які були відібрані методом випадкової вибірки під час амбулаторного обстеження в День здорової дитини.

Етичні стандарти роботи засновано на положеннях Гельсінської декларації ВМА «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як суб'єкта» та ухвалено локальним етичним комітетом КНП «ОДКЛ» ООР (протокол № 5 від 12.01.2012).

Генетичне дослідження передбачало кон-

сультування дітей у медико-генетичному центрі, виявлення гена низькорослості «гомеобокс» (SHOX) і визначення генетичного поліморфізму GHR-ехон 3. Генотипування гена рецептора гормона росту GHR-ехон 3 deletion (d3) проведено в секторі молекулярно-генетичних досліджень ДП «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». Генотипування двох алелей GHR-ехон 3 (d3 — exon 3 deletion; fl — full-length gene) виконано методом три-праймерної полімеразної ланцюгової реакції [8]. Алель повної довжини (fl/fl) становила 935 п.н., у разі делеції (d3/d3) довжина фрагмента була 592 п.н. У разі гетерозиготного поліморфізму (d3/fl) на електрофореграмі були 2 фрагменти завдовжки 592 п.н. і 935 п.н. Після визначення генотипу GHR-ехон 3 (d3/d3; d3/fl; fl/fl) генетичні дані кодувалися на основі наявності або відсутності алелі d3 (d3-GHR, fl/fl-GHR).

Статистичну обробку результатів проведено на підставі оцінки відмінностей між середніми величинами (M) \pm стандартне відхилення (SD) двох незалежних варіаційних рядів та за критерієм «хі-квадрат χ^2 » з використанням t-tests; значення $p < 0,05$ свідчили про статистичну достовірність. Зв'язок між клініко-ауксологічними параметрами та ростовою відповіддю на терапію оцінено за допомогою коефіцієнта кореляції (r) із використанням інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis; <http://quantativeskills.com/>).

Результати дослідження та їх обговорення

Когорта дітей із ДГР включала 69 хлопчиків і 23 дівчинки, контрольна група — 80 порівнянних за ХВ здорових дітей (43 хлопчики і 37 дівчаток). За допомогою методу множинної полімеразної ланцюгової реакції ампліфікації з метою виявлення наявності або відсутності делеції GHR-ехон 3 встановлено такий розподіл генотипів: fl/fl-GHR — 48 (52,2%) пацієнтів; fl/d3-GHR — 30 (32,6%) пацієнтів; d3/d3-GHR — 14 (15,2%) пацієнтів. Отже, загальна кількість пацієнтів з d3-GHR поліморфізмом становила 44 (47,8%) особи, тоді як 48 (52,2%) дітей мали fl/fl-GHR поліморфізм. Розподіл генотипів у контрольній групі статистично не відрізнявся і становив: у групі fl/fl — 40 (50%) дітей; у групі d3/fl — 24 (30%) дитини; у групі d3/d3 — 16 (20%) дітей. Ці результати стали основою для порівняння низки клініко-ауксологічних показників у дітей з ДГР з варіантами поліморфізму гена GHR-ехон 3 у контексті прогнозування ростової відповіді на замісну терапію. Враховано

Таблиця 1

Клініко-ауксологічні параметри як предиктори ростової відповіді на перший рік терапії рекомбінантним гормоном росту людини в дітей із дефіцитом гормону росту

Показник	ШР (см/рік)		ШР (SDS)	
	r	p	r	p
XВ (рік)	-0,364	<0,04	-0,386	<0,04
KB (рік)	-0,202	0,06	-0,218	0,08
KB/XВ	-0,106	0,25	-0,186	0,17
Відставання KB від XВ (рік)	0,164	0,34	0,176	0,44
Довжина (см) новонародженого	0,115	0,24	0,096	0,35
Довжина (SDS) новонародженого	0,106	0,22	0,098	0,37
Маса (г) новонародженого	0,240	0,10	0,260	0,10
Маса (SDS) новонародженого	0,292	<0,02	0,274	<0,02
Ріст (см) батька	0,128	0,16	0,188	0,13
Ріст (SDS) батька	0,215	0,11	0,198	0,21
Ріст (см) матері	0,194	0,34	0,255	0,49
Ріст (SDS) матері	0,110	0,54	0,102	0,70
Цільовий ріст (см)	0,222	0,21	0,298	0,21
Цільовий ріст (SDS)	0,344	0,23	0,355	0,28
Ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)	0,340	<0,01	0,360	<0,01
ШР (см/рік) за попередній рік	0,468	0,11	0,358	0,12
ШР (SDS) за попередній рік	0,446	0,14	0,424	0,12
Ріст (см) до терапії	0,102	0,13	0,106	0,15
Ріст (SDS) до терапії	0,384	<0,01	0,406	<0,01
Маса (кг) до терапії	0,361	0,41	0,318	0,36
Маса (SDS) до терапії	0,304	<0,03	0,322	<0,03
Індекс маси тіла (ІМТ) до терапії	0,317	0,22	0,298	0,34
ІМТ (SDS) до терапії	0,225	0,11	0,355	0,11
Інсуліноподібний фактор росту-1 (нг/мл)	10,306	0,72	0,286	0,22
Пік ГР	0,521	<0,01	0,563	<0,01
Доза рГРл	0,298	0,50	0,288	0,50

змінні величини, які мають кореляційний зв'язок зі швидкістю росту (ШР) після першого року терапії рГРл (табл. 1).

Встановлено, що XВ на початок терапії мав зворотну кореляцію, а ріст (SDS) на початок терапії — пряму кореляцію з ростовою відповіддю на рГРл після першого року терапії. Маса (SDS) на початок терапії і маса (SDS) при народженні мали властивості предикторів короткострокової ростової відповіді на основі прямого кореляційного зв'язку. Підтверджено роль як предикторів ростової відповіді показників «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» і максимальний пік ГР (мкг/л) у провокаційних тестах. Надалі проаналізовано дозу рГРл (мкг/кг/тиждень), хоча відсутність кореляційного зв'язку з ростовою відповіддю відображає зменшення клінічного значення цього показника в прогнозуванні ростової відповіді на замісну терапію, можливо, у зв'язку з визначенням на сьогодні найефективнішої дози гормону та уніфікацією рекомендацій.

Клініко-ауксологічні показники в дітей з ДГР із різними варіантами генотипів GHR-exon 3 наведено в таблиці 2.

Результати дослідження показали більший ростовий потенціал в дітей із ДГР з генотипом d3-GHR порівняно з дітьми з генотипом fl/fl-GHR. Ріст (SDS) дітей з ДГР без попереднього лікування рГРл був вищим у хворих із генотипом d3-GHR, ніж у дітей з генотипом fl/fl-GHR ($-3,3 \pm 0,1$ проти $-3,6 \pm 0,1$; $p=0,04$). У групі d3-GHR показник «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» був більшим, ніж у дітей у групі fl/fl ($-2,1 \pm 0,1$ проти $-2,6 \pm 0,2$; $p=0,03$). Вища ШР після першого року замісної терапії спостерігалася в дітей з генотипом d3-GHR порівняно з дітьми з генотипом fl/fl-GHR ($12,7 \pm 0,8$ проти $10,5 \pm 0,7$; $p=0,04$). Після другого року терапії рГРл подібної закономірності ростової відповіді не виявлено. Генетичний поліморфізм GHR-exon 3 у дітей з ДГР у групах порівняння не був асоційований зі статистичними відмінностями таких клініко-ауксологічних предик-

Таблиця 2

Клініко-ауксологічна характеристика дітей із дефіцитом гормону росту з різними генотипами GHR-ехон 3

Параметри	Усі діти з ДГР (M±SD)	d3-GHR (M±SD)	fl/fl-GHR (M±SD)	P (d3/* проти fl/fl)
Число пацієнтів (абс. / %)	92 / 100	44 / 47,8	48 / 52,2	
Вік на початок терапії (роки)	7,2±1,8	7,1±1,5	7,3±1,9	
Ріст на початок терапії (SDS)	-3,5±1,0	-3,3±0,1	-3,6±0,1	0,04
Маса на початок терапії (SDS)	-1,6±0,3	-1,7±0,4	-1,5±0,3	
Ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)	-2,5±0,2	-2,1±0,1	-2,6±0,2	0,03
Маса при народженні (SDS)	-1,1±0,5	-1,0±0,4	-1,2±0,5	
Максимальний пік ГР (мкг/л)	5,6±2,5	5,5±2,2	5,7±2,6	
Доза рГРл (мкг/кг/тиждень)	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	
ШП за перший рік терапії (см/рік)	11,1±1,2	12,7±0,8	10,5±0,7	0,04
ШП за другий рік терапії (см/рік)	8,0±1,8	7,9±2,0	8,1±1,9	

Примітка: d3* — сума генотипів fl/d3-GHR і d3/d3-GHR.

Таблиця 3

Порівняльні результати прогнозування швидкості росту з урахуванням варіантів генотипів GHR-ехон 3

Показник	Діти з ДГР (n=92)	d3/*	fl/fl
Спостережувана ШП (см/рік)	11,1	11,9	10,8
Прогнозована ШП (см/рік)	11,0	11,9	10,6
Студентизований залишок SR	0,2	0,1	0,2
Коефіцієнт детермінації R ²	0,56	0,61	0,60
Error SD (см)	1,48	1,46	1,44

Примітка: d3* — сума генотипів GHR fl/d3 і d3/d3.

торів ростової відповіді, як ХВ на початок терапії (років), маса (SDS) на початок терапії, маса (SDS) при народженні, максимальний пік ГР (мкг/л) і доза рГРл (мкг/кг/тиж).

Оцінено можливість поліпшення результатів математичного моделювання і прогнозування ШП за рік на основі додаткового обліку генетичного поліморфізму GHR-ехон 3. Використано математичну модель М.В. Ranke та співавт. [9] для прогнозування ШП за перший рік терапії рГРл за формулою (коефіцієнт перерахунку МО у мкг становить 0,35):

$$\text{ШП (см/рік)} = 14,55 + [-1,37 \times \text{max ГР (ln; ng/ml)}] + [-0,32 \times \text{ХВ (рік)}] + (0,32 \times \text{маса при народженні SDS}) + [1,62 \times \text{доза ГР (ln; МО/кг/тиждень)}] + [-0,4 \times (\text{ріст SDS} - \text{ЦР SDS})] + (0,29 \times \text{маса SDS}) [\pm 1,46],$$

де ЦР — цільовий ріст, ln — натуральний логарифм.

Прогноз ШП спочатку розраховано для всієї когорти дітей з ДГР без урахування варіанта генотипу GHR-ехон і потім окремо для дітей з генотипом d3-GHR і дітей з генотипом fl/fl-GHR (табл. 3). Індикаторами якості математичної моделі були значення середньоквадратичної помилки моделі (error SD, см) та коефіцієн-

та детермінації (частка пояснювальної дисперсії, R²). Для оцінки відмінностей між фактичною та прогнозованою річною ШП використано студентизований залишок (SR — studentized residuals).

Результати підтвердили інформативність і валідність обраної математичної моделі [9]. Статистичні відмінності між фактичною та прогнозованою ростовою відповіддю на перший рік терапії рГРл не виявлені. Модель пояснила 56% варіабельності ростової відповіді з помилкою SD±1,48 см. Аналіз даних показав збільшення чутливості і точності моделі на основі обліку варіантів генотипів GHR-ехон 3 у дітей з ДГР. Роздільний розрахунок ШП у групах дітей з ДГР з генотипами d3-GHR та fl/fl-GHR дав змогу збільшити R² та зменшити величину середньоквадратичної помилки (SD) за невисокого значення студентизованого залишка (SR).

Отже, отримані дані показують зв'язок між генетичним поліморфізмом GHR-ехон 3 і ростовою відповіддю на терапію рГРл дітей з ДГР. Результати сприяють удосконаленню прогнозування ростової відповіді за даними клініко-ауксологічних і метаболічних показників з урахуванням результатів тестування генетичного поліморфізму гена GHR-ехон 3.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розширення показань для генетичного тестування може не тільки поглибити базисне розуміння проблеми ДГР у дітей, але й сприяти індивідуалізації ведення пацієнтів, зокрема, з урахуванням застосування нових генетичних маркерів прогнозування ростової відповіді на терапію рГРл.

Висновки

За результатами вивчення поліморфізму гена GHR-ехон 3 в когорті дітей з ДГР виявлено такий розподіл генотипів: fl/fl-GHR — 52,2%; d3-GHR — 47,8%. За даними метааналізу, генотип d3-GHR є предиктором кращої ростової відповіді та стимулює додаткове збільшення ШР на 2,2 см за перший рік замісної терапії. Після другого року терапії рГРл не відмічено подібної закономірності ростової відповіді.

У пацієнтів із генотипом d3-GHR показники «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» і «ріст на

початок терапії (SDS)» були вищими, ніж у дітей з генотипом fl/fl-GHR.

Генетичний поліморфізм GHR-ехон 3 не асоційований з такими показниками, як «ХВ на момент початку терапії (роки)», «маса (SDS) на початок терапії», «маса (SDS) при народженні», «максимальний пік ГР (мкг/л)» і «доза рГРл (мкг/кг/тиждень)».

Врахування генетичного поліморфізму GHR-ехон 3 сприяє збільшенню чутливості та точності математичного моделювання прогнозу ростової відповіді на терапію рГРл дітей з ДГР.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні пошуку генетичних біомаркерів прогнозування найближчої та віддаленої ростової відповіді з аналізом відомих мутацій осі GH-IGF, оцінкою мононуклеотидного поліморфізму генів-кандидатів і виявленням нових генів-кандидатів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aryayev M, Senkivska L. (2022). Growth response, psychosocial problems, and quality of life in children with growth hormone deficiency. *Pediatrics Polska — Polish Journal of Paediatrics*. 97 (3): 236–241. <https://doi.org/10.5114/polp.2022.120074>.
2. Bianchi A, Giampietro A, Tartaglione L et al. (2019, Apr). Short- and long-term responsiveness to low dose growth hormone (GH) in adult GH deficiency: Role of GH receptor polymorphism. *J Neuroendocrinol*. 31 (4): e12692. Epub 2019 Mar 4. doi: 10.1111/jne.12692. PMID: 30712287.
3. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. (2006). The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 91 (2): 659–664. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1581>.
4. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF et al. (2019). Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 92 (1): 1–14. Epub 2019 Sep 12. doi: 10.1159/000502231. PMID: 31514194; PMCID: PMC6979443.
5. Grimberg A, Allen DB. (2017). Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Current opinion in pediatrics*. 29 (4): 466–471. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000505>.
6. Ibba A, Loche S. (2022). Diagnosis of GH Deficiency Without GH Stimulation Tests. *Frontiers in endocrinology*. 13: 853290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853290>.
7. Lee NY, Kim SE, Kim S, Ahn MB, Kim SH, Cho WK et al. (2021). Effect of body mass index on peak growth hormone level after growth hormone stimulation test in children with short stature. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 26 (3): 192–198. <https://doi.org/10.6065/apem.2040246.123>.
8. Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, Duquesnoy P, Goossens M, Amsellem S. (2000). Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *The Journal of biological chemistry*. 275 (25): 18664–18669. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001615200>.
9. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. (1999). Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 84 (4): 1174–1183. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5634>.
10. Stevens A, Perchard R, Garner T, Clayton P, Murray P. (2021). Pharmacogenomics applied to recombinant human growth hormone responses in children with short stature. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 22 (1): 135–143. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09637-1>.
11. Wei Y, Zheng R, Zhou Y, Wang J, Bao P. (2015). Correlation between exon 3 polymorphism of growth hormone receptor gene and the responses to rhGH therapy. *International journal of clinical and experimental pathology*. 8 (6): 7371–7377.
12. Yu C, Xie B, Zhao Z, Zhao S. (2021, Sep 13). Whole Exome Sequencing Uncovered the Genetic Architecture of Growth Hormone Deficiency Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 711991. doi: 10.3389/fendo.2021.711991. PMID: 34589056; PMCID: PMC8475633.

Відомості про авторів:

Аряев Микола Леонідович — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. кафедри педіатрії №1 Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 3. <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>.

Сеньківська Людмила Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 3. <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>.

Стаття надійшла до редакції 27.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 618.3/7-031:611.13/.16-06:616.36-002

О.І. Жданович, С.Є. Савченко, Ю.С. Мудра, Т.В. Коломійченко

Судинні фактори та їхня роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 69-75; doi 10.15574/PP.2023.93.69

For citation: Zhdanovych OI, Savchenko SYe, Mudra YuS, Kolomiichenko TV. (2023). Vascular factors and their role in the development of obstetric and perinatal complications in women with hepatitis B virus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 69-75. doi: 10.15574/PP.2023.93.69.

Мета — оцінити роль судинних факторів у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В (ВГВ).

Матеріали та методи. Досліджено показники сироватки периферичної венозної крові у 86 вагітних з ВГВ (основна група, яку поділено на 2 підгрупи: ВГВ1 — 38 жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями; ВГВ2 — 48 вагітних без суттєвих гестаційних ускладнень) та в 50 жінок без інфекційних захворювань печінки (контрольна група). Визначено стан тромбоцитарної та коагуляційної ланки системи гемостазу та основні показники функції ендотелію (оксид азоту та ендотелін-1).

Результати. У судинно-тромбоцитарній ланці вагітних з ВГВ виявлено відносно зниження кількості тромбоцитів за зростання їхньої агрегаційної здатності та концентрації фактора фон Віллебранда, у коагуляційній ланці — зниження фібриногену за незначного зменшення протромбінового індексу, часу рекальцифікації, міжнародного нормалізованого співвідношення та підвищення активованого часткового тромбопластинового часу. Виявлені зміни ще більш виражені в жінок з акушерськими і перинатальними ускладненнями (підгрупа ВГВ1): на тлі відносної тромбоцитопенії зростають показники анізоцитозу і достовірно підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів, рівень D-димеру та фактора фон Віллебранда. У жінок підгрупи ВГВ1 виявлено ендотеліальну дисфункцію (зниження концентрації оксиду азоту за зростання ендотеліну-1).

Висновки. Стан системи гемостазу у вагітних з ВГВ можна охарактеризувати як нестійку рівновагу, яка легко може бути порушена різноманітними екзо- та ендогенними факторами, що спостерігається в жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями і проявляється протромботичними змінами.

Встановлена ендотеліальна дисфункція у вагітних з ВГВ є провідною ланкою в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, вагітність, вірусний гепатит В, акушерські ускладнення, перинатальні ускладнення, система гемостазу, ендотеліальна дисфункція.

Vascular factors and their role in the development of obstetric and perinatal complications in women with hepatitis B virus

O.I. Zhdanovych, S.Ye. Savchenko, Yu.S. Mudra, T.V. Kolomiichenko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to assess the role of vascular factors in the development of obstetric and perinatal complications in women with hepatitis B virus (HBV).

Materials and methods. The serum parameters of peripheral venous blood were studied in 86 pregnant women with HBV (the main group, which was divided into 2 subgroups: HBV1 — 38 women with obstetric and perinatal complications; HBV2 — 48 pregnant women without significant gestational complications) and in 50 women without infectious liver disease (the control group). The state of the platelet and coagulation links of the haemostasis system and the main indicators of endothelial function (nitric oxide and endothelin-1) were determined.

Results. In the vascular platelet system of pregnant women with HBV, a relative decrease in the number of platelets with an increase in their aggregation capacity and von Willebrand factor concentration was found, in the coagulation system — a decrease in fibrinogen with a slight decrease in the prothrombin index, recalcification time, international normalized ratio and an increase in activated partial thromboplastin time. The detected changes are even more pronounced in women with obstetric and perinatal complications (HBV1 subgroup): against the background of relative thrombocytopenia, the indicators of anisocytosis increase and the aggregation ability of platelets, the level of D-dimer and von Willebrand factor increase significantly. Endothelial dysfunction was found in women of the HBV1 subgroup (a decrease in the concentration of nitric oxide with an increase in endothelin-1).

Conclusions. The state of the haemostatic system in pregnant women with HBV can be characterized as an unstable equilibrium, which can be easily disturbed by various exo- and endogenous factors, which is observed in women with obstetric and perinatal complications and is manifested by prothrombotic changes. Established endothelial dysfunction in pregnant women with HBV is a leading link in the pathogenesis of obstetric and perinatal complications in this category of patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: women, pregnancy, viral hepatitis B, obstetric complications, perinatal complications, hemostasis system, endothelial dysfunction.

Вступ

Печінка відіграє ключову роль у первинному та вторинному гемостазі, будучи місцем синтезу всіх факторів згортання та їхніх інгібіторів. Захворювання печінки призводять до складних змін у гемостазі, при цьому зберігається баланс між згортальними і протизгортальними ланками системи, але зі зниженим резервом.

При гострих і хронічних захворюваннях печінки спостерігаються комплексні порушення апарату гемостазу, що супроводжуються поєднаними порушеннями мегакаріоти-тарно-тромбоцитарної системи, згортання

печінки спостерігаються комплексні порушення апарату гемостазу, що супроводжуються поєднаними порушеннями мегакаріоти-тарно-тромбоцитарної системи, згортання

та фібринолізу. Крім дефектів коагуляції внаслідок зниженої гепатоцелюлярної синтетичної здатності, тромбоцитопенія різного ступеня є частою ознакою як при гострих, так і при хронічних захворюваннях печінки. Важливо, що зниження кількості тромбоцитів зазвичай відбувається перед клінічними проявами, пов'язаними з прогресуючою печінковою недостатністю та декомпенсацією. Отже, тромбоцитопенія може бути чутливим неінвазивним біомаркером захворювання печінки та використовуватися як клінічний діагностичний інструмент [9].

Незважаючи на різноманітні гемостатичні дефекти, епізоди кровотечі через порушення гемостазу відносно рідкісні в пацієнтів із захворюваннями печінки. Ще в середині 1980-х років висунута гіпотеза, що при патології печінки відмічається збалансована низька гемостатична рівновага внаслідок узгодженого зниження про- та антигемостатичних компонентів. Однак цей баланс є надзвичайно лабільним і тому може бути легко дестабілізований різними тригерами (наприклад, інфекцією, варикозною кровотечею, декомпенсованим цирозом печінки, інвазивними процедурами або неадекватною гемотерапією з протромботичними компонентами). Останні дослідження підтвердили твердження про *відновлений баланс* гемостазу, що є результатом пропорційного зниження про- та антигемостатичних факторів як у пацієнтів із гострим, так і з хронічним захворюванням печінки [11].

Крім того, незважаючи на зниження прокоагулянтних факторів згортання крові, тромбоцитопенію та підозрювану дисфункцію тромбоцитів, пацієнти з гострим або хронічним захворюванням печінки можуть мати ознаки гіперкоагуляції, що може пояснити, принаймні частково, те, що тромботичні ускладнення є поширенішими за кровотечі [12].

Підвищений рівень фактора фон Віллебранда (VWF) у плазмі крові, який зазвичай спостерігається при хронічних захворюваннях печінки, може компенсувати низьку кількість циркулюючих тромбоцитів і відновити первинний гемостаз [10].

Ендотелій судин має широкий набір функцій, у тому числі регуляцію гемостазу, підтримку проникності судин, опосередкування як гострих, так і хронічних імунних відповідей на різні типи ушкоджень і контроль тону судин. Існує кілька молекулярних механізмів, які керують цими критичними процесами, але жодний з них не є

таким критичним, як сигнальний шлях оксиду азоту (NO). NO володіє потужними судинорозширювальними, протизапальними та антиоксидантними властивостями, відіграє центральну роль у підтримці гомеостазу судин. У концепції ендотеліальної дисфункції (ЕД) провідне місце посідає зниження секреції та чутливості NO, що в кінцевому підсумку призводить до дисбалансу судинного гомеостазу, протромботичних і прозапальних зрушень стінки кровоносної судини [2].

Однак публікацій на тему досліджень, присвячених вивченню порушень гемостазу та ендотеліальної функції саме при гепатиті В, недостатньо і вони містять певні суперечності стосовно механізмів цих порушень.

Мета дослідження — оцінити роль судинних факторів у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В (ВГВ).

Матеріали та методи дослідження

Для оцінювання судинних факторів у вагітних жінок з ВГВ у терміні гестації 14–16 тижнів досліджено показники сироватки периферичної венозної крові у 86 вагітних з ВГВ (основна група, яку поділено на 2 підгрупи: ВГВ1 — 38 жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями, ВГВ2 — 48 вагітних без суттєвих гестаційних ускладнень) і в 50 жінок без інфекційних захворювань печінки (контрольна група).

Діагноз встановлено на основі Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих» (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 21.06.2016).

Досліджено показники системи гемостазу в плазмі венозної крові. Загальний аналіз крові виконано на автоматичному гематологічному апараті «Mindray BC-3200» фотометричним і кондуктометричним методом із реагентами «Mindray». Визначено такі показники: тромбоцити (PLT), середній обсяг тромбоцитів (MPV), відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), тромбокрит (PCT).

Коагуляційні тести проведено на коагулометрі напівавтоматичному «Helena C-2»: протромбіновий індекс (ПТІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), час рекальцифікації, протромбін за Квіком, загальний фібриноген, міжнародне нормалізоване співвід-

Таблиця 1

Судинно-тромбоцитарна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом

Показник	ВГВ, n=86	Контрольна група, n=50
Кількість тромбоцитів, 10^9 /л	(208,2±15,4)*	245,6±12,0
Тромбоцитарні індекси:		
• середній об'єм тромбоцитів — MPV, фл	7,2±0,4	6,8±0,5
• ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом — PDW, %	14,7±0,5	13,6±0,5
• тромбоцит — PCT, %	0,185±0,012	0,164±0,009
Агрегаційна функція тромбоцитів (АДФ-індукована), %	(71,4±3,8)*	61,1±3,5
Фактор фон Віллебранда, U/ml	0,84±0,12	0,52±0,07

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

ношення (МНС), D-димер. Дослідження VWF та агрегаційної функції тромбоцитів виконано з використанням індуктора аденозиндифосфат 2 мкМ, 0,1 мкМ, на агрегометрі «Chronolog 490-4D» (США).

Вміст NO в сироватці крові визначено за рівнем його продуктів метаболізму — сумарних нітратів і нітритів ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) за методом Грасса. Рівень ендотеліну-1 (Et-1) у крові визначено імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Endothelin-1 ELISA system» (code RPN 228) виробництва «Amersham Pharmacia Biotech» (Велика Британія).

Дослідження виконано згідно з основними положеннями GCP ICH і Гельсінської декларації, погоджено з етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, робота є фрагментом НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій». Усі дослідження здійснено після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення діагностики та лікування.

Усі отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням t-критерію Стьюдента з критичним рівнем значущості $p < 0,05$. Використано пакет статистичного аналізу «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено певні відмінності показників системи гемостазу у вагітних з ВГВ і вагітних контрольної групи.

За даними таблиці 1, у жінок основної групи відмічено певні відмінності в показниках судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. Передусім це — достовірне зниження кіль-

кості тромбоцитів ($208,2 \pm 15,4 \times 10^9$ /л проти $245,6 \pm 12,0 \times 10^9$ /л у жінок контрольної групи; $p < 0,05$).

Кількісному зниженню тромбоцитів відповідають зміни якісних показників (тромбоцитарних індексів MPV, PDW, PCT): встановлено тенденцію до підвищення частки більших молодих тромбоцитів — відносно зростання MPV та показників анізоцитозу PDW і PCT. При цьому встановлено дещо підвищену АДФ-індуковану агрегаційну здатність тромбоцитів ($71,4 \pm 3,8\%$ проти $61,1 \pm 3,5\%$ в контрольній групі; $p < 0,05$), що, можливо, є компенсаторною реакцією системи гемостазу на відносну тромбоцитопенію. При цьому також виявлено вищу концентрацію VWF (відповідно $0,84 \pm 0,12$ U/ml та $0,52 \pm 0,07$ U/ml у жінок основної та контрольної груп; $p < 0,05$), який, з одного боку, також компенсує тромбоцитопенію шляхом стимуляції тромбоцитів, а з іншого — є маркером пошкодження ендотелію.

Аналізуючи стан вторинного гемостазу в пацієток з ВГВ (табл. 2), фактори якого синтезується в печінці, у жінок основної групи виявлено відносно зниження концентрації фібриногену ($2,24 \pm 0,20$ г/л проти $2,78 \pm 0,20$ г/л у жінок контрольної групи; $p < 0,05$). При цьому відмічено певну тенденцію до зростання коагуляційного потенціалу, на що вказує незначне зменшення ПТІ, часу рекальцифікації та МНС за деякого підвищення АЧТЧ. При цьому концентрація D-димеру достовірно підвищена при ВГВ, хоча і була в межах нормативних значень.

Отже, стан системи гемостазу у вагітних з ВГВ можна охарактеризувати як нестійку рівновагу, яка легко може бути порушена різноманітними екзо- і ендогенними факторами, що встановлено в жінок з акушерськими і перинатальними втратами.

Таблиця 2

Коагуляційна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом

Показник	ВГВ, n=86	Контрольна група, n=50
Фібриноген, г/л	(2,24±0,20)*	2,78±0,26
ПТІ, %	85,5±4,0	94,0±3,4
Час рекальцифікації, с	87,9±3,5	96,2±4,7
МНС, ум. од.	0,91±0,07	1,06±0,04
АЧТЧ, с	34,2±0,85	32,0±1,1
D-димер, мг/л	(195,0±10,1)*	171,3±8,6

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 3

Показники ендотеліальної функції у вагітних з вірусним гепатитом В

Показник	ВГВ, n=86	Контрольна група, n=50
ЕТ-1, пг/мл	12,4±1,5	7,8±1,2
NO, γ/моль	(2,3±0,17)*	3,9±0,28

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи (p<0,05).

Судинний гомеостаз поряд з системою гемостазу та станом судинної стінки включає ендотелій судин, роль якого в регуляції багатьох як фізіологічних, так і патологічних процесів в організмі, зокрема при вагітності, доведена численними дослідженнями.

Хронічні інфекції стимулюють тривалу системну запальну відповідь, що призводить до пошкодження ендотелію кровоносних судин і, зрештою, до розвитку атеросклерозу [1].

Нещодавні дослідження підтверджують припущення, що при гепатиті В також підвищується ризик атеросклерозів, обумовлених ЕД [7].

Зважаючи на відсутність подібних досліджень у вагітних з ВГВ та відому роль ЕД у патогенезі плацентарної недостатності, вирішено дослідити деякі показники стану ендотелію.

За даними таблиці 3, у жінок з ВГВ встановлено тенденцію до підвищення ендотеліну-1 (ЕТ-1), який є потужним ендогенним вазоконстрикторним пептидом.

Рецептори ЕТ-1 розташовані в різних тканинах, у тому числі в ендотелію, гладком'язових клітинах судин, адипоцитах і гепатоцитах. Конститутивна секреція ЕТ-1 дає змогу підтримувати базальний тонус судин і метаболічну функцію у здорових людей. Проте підвищені рівні ЕТ-1 у плазмі крові спостерігаються при патофізіологічних станах, у тому числі ожиріння та резистентність до інсуліну [6].

ЕТ-1 вивільняється у відповідь на низку подразників (гострий і хронічний стрес, гіперосмоляльність, високе споживання натрію) і гіпоксію [4]. Вважається, що тканинна гіпоксія збільшує виробництво ЕТ-1 ендотеліальними

клітинами або адипоцитами, що призводить до підвищення рівня ЕТ-1 у тканинах і плазмі, що асоціюється з тяжкими ураженнями печінки [3], прееклампсією [8].

При цьому відмічено достовірне зниження NO у вагітних з ВГВ (2,3±0,17 γ/моль у пацієнток основної групи проти 3,9±0,28 γ/моль у жінок контрольної групи; p<0,05).

Оксид азоту, який спочатку розглядали лише як потужний вазодилататор, сучасна медична наука вважає універсальним трансмітером, що відіграє важливу роль у розвитку різноманітних патологічних процесів, він викликає розслаблення гладких м'язів судин, бере участь у захисті від патогенів, є нейромедіатором, регулятором запалення, апоптозу, відіграє важливу роль у секреції та репродукції. Роль NO опосередкована його концентрацією. Низька фізіологічна концентрація чинить цитота нейропротективний вплив, тоді як у великій концентрації він індукує апоптоз, має протимікробні властивості, але при цьому здійснює цитотоксичний та прозапальний вплив. Останнім часом проведено кілька досліджень ролі NO в ішемічно-реперфузійних процесах у печінці [5].

Отже, виявлені низькі рівні NO, з одного боку, можуть вказувати на його захисну роль щодо клітин печінки (у більшості жінок не встановлено суттєвих порушень стану печінки), а з іншого — можуть негативно впливати на перебіг вагітності.

Проспективний клініко-статистичний аналіз свідчить, що у 38 (44,2%) вагітних з ВГВ виявлено різноманітні акушерські та перинатальні ускладнення. Для вивчення ролі змін стану системи гемостазу у виникненні акушер-

Судинно-тромбоцитарна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом В залежно від наявності значущих акушерських і перинатальних ускладнень

Таблиця 4

Показник	ВГВ1, n=38	ВГВ2, n=48
Кількість тромбоцитів, 10^9 /л	205,4±17,4	222,6±10,3
Тромбоцитарні індекси:		
середній об'єм тромбоцитів — MPV, фл	6,9±0,6	6,1±0,5
ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом — PDW, %	16,4±0,7	14,0±0,8
тромбокрит — PCT, %	0,194±0,023	0,173±0,015
Агрегаційна функція тромбоцитів (АДФ-індукована), %	(75,4±3,4)*	66,1±3,1
Фактор фон Віллебранда, U/ml	(1,04±0,11)*	0,71±0,07

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Коагуляційна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом В залежно від наявності значущих акушерських і перинатальних ускладнень

Таблиця 5

Показник	ВГВ1, n=38	ВГВ2, n=48
Фібриноген, г/л	2,18±0,16	2,32±0,20
ПТІ, %	80,3±3,8	86,7±4,3
Час рекальцифікації, с	85,2±3,6	90,7±4,1
МНС, ум.од.	0,88±0,09	0,96±0,06
АЧТЧ, с	32,4±1,125	30,5±0,9
D-димер, мг/л	(211,3±10,8)*	183,3±9,5

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок підгрупи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Показники ендотеліальної функції у вагітних з гепатитом В залежно від наявності значущих акушерських і перинатальних ускладнень

Таблиця 6

Показник	ВГВ1, n=38	ВГВ2, n=48
Et-1, пг/мл	(16,8±1,7)*	9,2±1,6
NO, γ /моль	(1,9±0,23)*	2,8±0,18

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок підгрупи ВГВ2 ($p < 0,05$).

ських та перинатальних ускладнень проведено порівняння досліджуваних показників між підгрупами ВГВ1 та ВГВ2.

Дослідженнями первинного гемостазу (табл. 4) встановлено, що в жінок підгрупи ВГВ1 на тлі відносної тромбоцитопенії дещо зростають показники анізоцитозу і достовірно підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів (індекс АДФ-індукованої агрегації становить 75,4±3,4% проти 66,1±3,1%; $p < 0,05$), що свідчить про спрямованість змін системи гемостазу при акушерських і перинатальних ускладненнях у протромботичний бік. При цьому достовірно підвищений також VWF (1,04±0,11 U/ml проти 0,71±0,07 U/ml, відповідно; $p < 0,05$), який у цій ситуації вочевидь виступає маркером ушкодження ендотелію.

У показниках коагуляційної ланки пацієнок підгрупи ВГВ1 (табл. 5) відмічено тенденцію до гіперкоагуляції (зниження ПТІ, часу рекальцифікації та МНО за незначного підвищення АЧТЧ). При цьому достовірно відносно зростання D-димеру вказує на ризик тромбоутво-

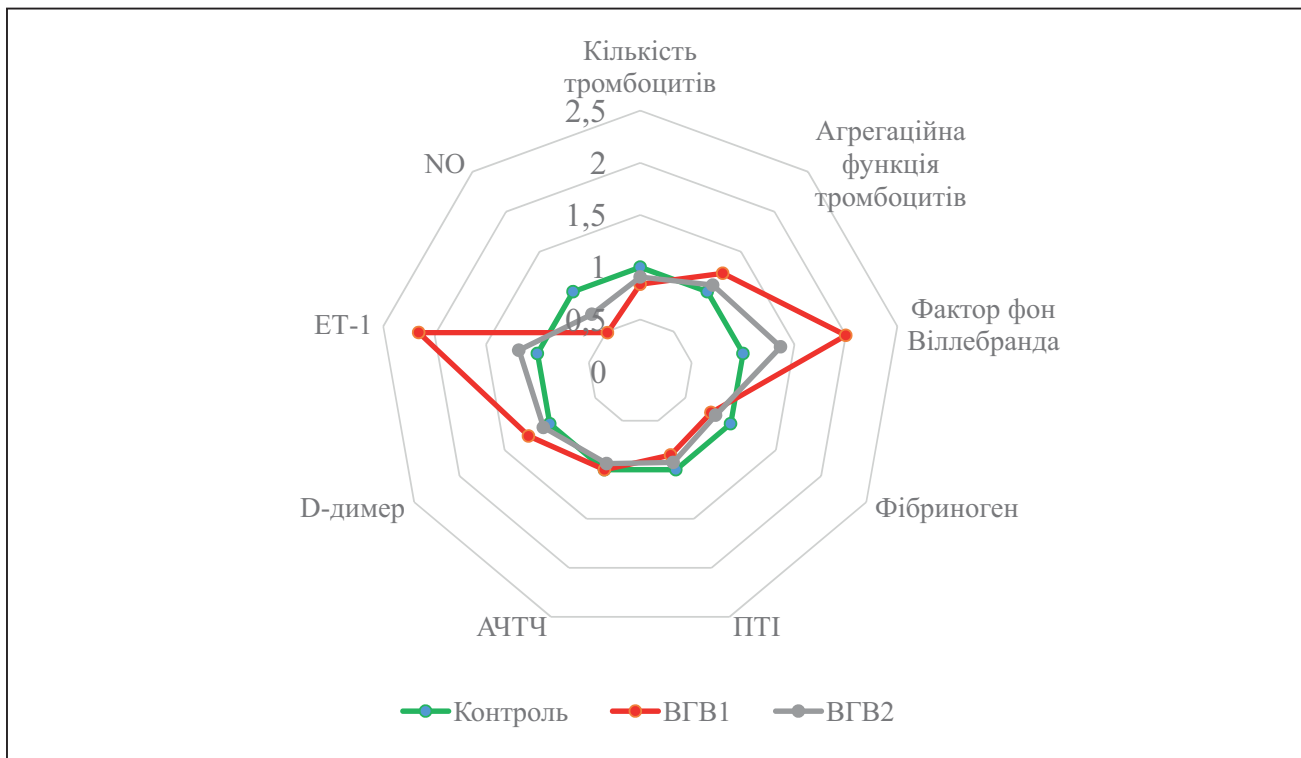
рення (середнє значення показника становить 211,3±10,8 мг/л та 183,3±9,5 мг/л, відповідно у підгрупах ВГВ1 та ВГВ2; $p < 0,05$).

За результатами більш поглибленого дослідження показників функції ендотелію залежно від наявності гестаційних ускладнень (табл. 6) встановлено достовірні зміни обох показників: і зниження NO (1,9±0,23 γ /моль у жінок підгрупи ВГВ1 проти 2,8±0,18 γ /моль у вагітних підгрупи ВГВ2; $p < 0,05$), і підвищену концентрацію Et-1 (16,8±1,7 пг/мл проти 9,2±1,6 пг/мл, відповідно по підгрупах основної групи; $p < 0,05$). Такі зміни можуть асоціюватися з гіпоксією, бути маркерами протромботичних і запальних процесів, а отже, порушувати функцію плаценти, розвиток гестації і стану плода.

Отримані під час дослідження показників судинного гемостазу дані наведено на рисунку у вигляді схеми, що ілюструє зміни системи гемостазу та стану ендотелію за основними показниками.

Якщо в жінок підгрупи ВГВ2 стан досліджених систем перебуває в певному балансі,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Примітка: показники контрольної групи прийняті за одиницю.

Рис. Схематичне зображення змін судинного гомеостазу у вагітних з вірусним гепатитом В з урахуванням наявності акушерських і перинатальних ускладнень (підгрупи ВГВ1 та ВГВ2) відносно відповідних показників вагітних контрольної групи

то у вагітних з акушерськими і перинатальними ускладненнями цей хиткий баланс порушується в бік протромботичних змін із виразними ознаками ЕД. При цьому серед показників системи гемостазу особливо виділяється підвищення рівня VWF, який водночас є маркером порушення ендотелію, що і підтверджується виявленням дисбалансом показників ендотеліальної функції (суттєве зростання Ет-1 за зниження рівня NO).

Висновки

Отже, стан системи гемостазу у вагітних з ВГВ можна охарактеризувати як нестійку рівновагу. У судинно-тромбоцитарній ланці виявлено відносно зниження кількості тромбоцитів за зростання їхньої агрегаційної здатності та концентрації VWF, у коагуляційній ланці — зниження фібриногену за незначного зменшення ПТТ, часу рекальцифікації, МНС та підвищення АЧТЧ.

Така рівновага легко може бути порушена різноманітними екзо- і ендогенними факторами, що спостерігається в жінок з акушерськими і перинатальними втратами: на тлі відносної тромбоцитопенії дещо зростають показники анізоцитозу і достовірно підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів, що вказує на протромботичну спрямованість змін системи гемостазу, яка підтверджена підвищеним рівнем D-димеру. Достовірно підвищений фактор VWF виступає маркером ушкодження ендотелію.

Ендотеліальна дисфункція у вагітних з ВГВ (зниження NO на тлі високих концентрацій Ет-1) є провідною ланкою в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Campbell LA, Rosenfeld ME. (2015, Jul). Infection and Atherosclerosis Development. Arch Med Res. 46 (5): 339–350. Epub 2015 May 21. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006. PMID: 26004263; PMCID: PMC4524506.
2. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. (2020, Apr). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin. 36 (2): 307–321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815; PMCID: PMC9015729.

3. Darmadi D, Ruslie RH. (2020, Aug 1). Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *Med Glas (Zenica)*. 17 (2): 389–394. doi: 10.17392/1177-20. PMID: 32567294.
4. Fox BM, Becker BK, Loria AS, Hyndman KA, Jin C, Clark H et al. (2018, Feb 16). Acute Pressor Response to Psychosocial Stress Is Dependent on Endothelium-Derived Endothelin-1. *J Am Heart Assoc*. 7 (4): e007863. doi: 10.1161/JAHA.117.007863. PMID: 29453306; PMCID: PMC5850198.
5. Fujiwara RT, Bueno LL. (2022, Jul). Nitric oxide contributes to liver inflammation and parasitic burden control in *Ascaris suum* infection. *Exp Parasitol*. 238: 108267. Epub 2022 May 10. doi: 10.1016/j.exppara.2022.108267. PMID: 35550886.
6. Jenkins HN, Rivera-Gonzalez O, Gibert Y, Speed JS. (2020, Dec). Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obes Rev*. 21 (12): e13086. Epub 2020 Jul 6. doi: 10.1111/obr.13086. PMID: 32627269; PMCID: PMC7669671.
7. Riveiro-Barciela M, Marcos-Fosch C, Martinez-Valle F, Bronte F, Orozco O, Sanz-Pérez I et al. (2021, Aug 14). Naïve hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients are at risk of carotid atherosclerosis: A prospective study. *World J Gastroenterol*. 27 (30): 5112–5125. doi: 10.3748/wjg.v27.i30.5112. PMID: 34497439; PMCID: PMC8384736.
8. Saleh L, Verdonk K, Visser W, van den Meiracker AH, Danser AH. (2016, Oct). The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Thromb Haemostasis*. 116 (5): 282–293. Epub 2016 Jan 10. doi: 10.1177/1753944715624853. PMID: 26755746; PMCID: PMC5933567.
9. Scharf RE. (2021, Apr 6). Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med*. 10 (7): 1530. doi: 10.3390/jcm10071530. PMID: 33917431; PMCID: PMC8038677.
10. Thacker RT, Bowling R, Bradford RL, Key NS, Glover S, Thacker LR, Gabriel DA. (2013). Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology*. 58: 304–313.
11. Stravitz RT, Lisman T. (2015). Rebalanced Hemostasis in Patients with Acute Liver Failure. *Semin. Thromb. Hemost.* 41: 468–473.
12. Tripodi A. (2015). Liver disease and hemostatic (dys)function. *Semin. Thromb. Hemost.* 41: 462–467.

Відомості про авторів:

Жданович Олексій Ігорович — д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6031-8852>.

Савченко Сергій Євгенійович — д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3802-2187>.

Мудра Юлія Сергіївна — аспірант кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0009-0003-4066-1479>.

Коломійченко Тетяна Василівна — к.тех.н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1131-3611>.
Стаття надійшла до редакції 28.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 618.2/.3:612.017]-021.483:57.083.3

В.В. Панов, Ю.М. Дука

Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 76-86; doi 10.15574/PP.2023.93.76

For citation: Panov VV, Duka YuM. (2023). Features of the functioning of immunological tolerance during pregnancy (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 76-86. doi: 10.15574/PP.2023.93.76.

Вагітність — особливий стан у житті жінки, який достеменно можна вважати «імунологічним парадоксом», адже в організмі жінки росте генетично чужорідний плід. Незважаючи на безпосередній контакт між клітинами плодового походження (синцитіотрофобласт) і клітинами материнської імунної системи, які в надлишку знаходяться в децидуальній оболонці матки, відторгнення напівалогенного плода не відбувається. Стан сталого природної імунологічної толерантності, під час якого організм не відповідає на певні антигени, що експресуються клітинами трофобласта, за збереження здатності до імунологічної відповіді на інші імуногени — явище протилежне імунній відповіді, вона здобувається організмом у процесі його розвитку та генетично не детермінована.

Мета — проаналізувати етапність імунологічних змін у материнському організмі, спрямованих на розвиток і збереження вагітності, уточнити їхню роль у правильному перебігу хвиль плацентації, профілактиці розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею.

Наведено огляд сучасної медичної літератури щодо процесів імунологічних змін під час інвазії трофобласта та плацентації в ранніх термінах вагітності. Для детальнішого розуміння проаналізовано вплив кожної ланки імунної відповіді у процесі розвитку імунної толерантності.

Встановлено, що для розвитку нормальної вагітності існує генетично запрограмований імунний механізм, що забезпечує зниження локальної та системної імунної відповіді до напівчужорідної імплантованої бластоцисти, ембріона та плода. Це досягається шляхом поетапного перебігу трьох фаз імунологічних зсувів: розгорнутий імунний конфлікт; пригнічення імунної відповіді та напружений імунний конфлікт. Фізіологічний перебіг гестації та розвиток плаценти, за якого дотримується баланс між процесами неопангенезу та апоптозу, забезпечується адекватною експресією молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта, пригніченням цитотоксичних реакцій Th₁-типу проти клітин плаценти з боку материнського організму. Проаналізовано зміни з боку цитокінової рівноваги, яка зміщується в бік імуносупресивних цитокінів, що пригнічують реакції клітинного імунітету і стимулюють вироблення блокуючих антитіл, кількісний склад яких можна вважати вирішальним у виношуванні генетично чужорідного плода.

Отже, формується відносний вторинний клітинний імунодефіцит, що обумовлено переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 і пригніченням функціональної активності Т-клітинної ланки імунітету. Доведено, що порушення імунологічної толерантності, процесів розвитку інвазії трофобласта та ремоделювання судин, що контролюються імунною системою матері на локальному і системному рівнях, призводять до ранніх репродуктивних втрат, передчасних пологів, дисфункції плаценти, асоціюється із синдромом затримки розвитку плода, прееклампсією та іншими ускладненнями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунологічна толерантність, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, плацентарна дисфункція, етапи імплантації, ангіогенні фактори, антиангіогенні фактори.

Features of the functioning of immunological tolerance during pregnancy (literature review)

V.V. Panov, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

Pregnancy is a special state in a woman's life, which can definitely be considered an «immunological paradox», because the growth of a genetically «alien» fetus takes place in a woman's body. Despite the direct contact between cells of fetal origin (syncytiotrophoblast) and cells of the maternal immune system, which are in excess in the decidual membrane of the uterus, rejection of the semi-allogeneic fetus does not occur. A state of permanent natural immunological tolerance, during which the body does not respond to certain antigens expressed by trophoblast cells, while maintaining the ability to respond immunologically to other immunogens is the opposite phenomenon of the immune response, it is acquired by the body during its development and is not genetically determined.

Purpose — to analyze the phasing of immunological changes in the mother's body, which are aimed at the development and preservation of pregnancy, to specify their role in the correct flow of placental waves, prevention of the development of placental dysfunction and obstetric complications associated with it.

A review of modern medical literature on the processes of immunological changes during trophoblast invasion and placentation in early pregnancy is given. For a more detailed understanding, the influence of each link of the immune response in the process of developing immune tolerance was analyzed.

It has been established that for the development of a normal pregnancy there is a genetically programmed immune mechanism that ensures a decrease in the local and systemic immune response to the semi-alien implanted blastocyst, embryo and fetus. This is achieved through the step-by-step course of three phases of immunological shifts: the unfolded immune conflict; suppression of the immune response and intense immune conflict. The physiological course of gestation and the development of the placenta, in which the balance between the processes of neoangiogenesis and apoptosis is maintained, is ensured by adequate expression of HLA-G locus molecules by trophoblast cells, inhibition of Th₁-type cytotoxic reactions against placenta cells by the mother's body. Analyzed changes in the cytokine balance, which shifts towards immunosuppressive cytokines, which suppress cellular immune reactions and stimulate the production of blocking antibodies, the quantitative composition of which can be considered decisive when carrying a genetically foreign fetus.

Consequently, a relative secondary cellular immunodeficiency is formed, which is mainly due to a deficiency of circulating T-helper/inducers, a decrease in the CD4/CD8 immunoregulatory index and suppression of the functional activity of the T-cell immune system. It has been proven that impaired immunological tolerance, trophoblast invasion and vascular remodelling processes controlled by the maternal immune system at the local and systemic levels lead to early reproductive losses, premature birth, placental dysfunction, and are associated with fetal growth retardation syndrome, pre-eclampsia and other complications.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: immunological tolerance, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, placental dysfunction, stages of implantation, angiogenic factors, anti-angiogenic factors.

Вступ

Вагітність — особливий стан у житті жінки, який достеменно можна вважати «імунологічним парадоксом», адже в організмі жінки росте генетично чужорідний плід. Незважаючи на безпосередній контакт між клітинами плодового походження (синцитіотрофобласт) і клітинами материнської імунної системи, які в надлишку розташовані в децидуальній оболонці матки, напівалогенний плід не відторгається [45].

Отже, вагітність можна охарактеризувати як стан сталої імунологічної толерантності, під час якого організм не відповідає на певні антигени, що експресуються клітинами трофобласта, за збереження здатності до імунологічної відповіді на інші імуногени. Природна імунологічна толерантність — явище, протилежне імунній відповіді, яке здобувається організмом у процесі його розвитку та генетично не детерміноване.

Мета дослідження — проаналізувати етапність імунологічних змін у материнському організмі, спрямованих на розвиток і збереження вагітності; уточнити їхню роль у правильному перебігу хвиль плацентарної профілактики розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею.

Фази імунологічних змін під час вагітності

Імунологічний стан під час вагітності слід поділити на три фази, що мають характерні особливості:

1. Розгорнутого імунного конфлікту.
2. Пригніченої імунної відповіді.
3. Напруженого імунного конфлікту.

На етапі *ранньої імплантації* характерним є розвиток запального процесу, що супроводжується підвищенням вмісту макрофагів, лімфоцитів і мастоцитів у базальному шарі ендометрія; відбувається пошкодження тканин ендометрія, формуються кровоносні судини для забезпечення повноцінного кровопостачання плаценти та плода — *прозапальна фаза*. Для запобігання відторгненню плода необхідно усунути надмірну запальну реакцію. Цей процес регулюється фетальною одиницею і, зокрема, екстраворсинчастим трофобластом. Контроль над дотриманням балансу ангіогенних та антиангіогенних, апоптичних та антиапоптичних факторів у тканині хоріона і плаценти в процесі імплантації належить клітинам імунної системи, діючи опосередковано через секрецію про- і протизапальних цитокінів.

Під час другої імунологічної фази, яка триває протягом II і III триместрів вагітності, відбувається подальше накопичення імунорегуляторних клітин у децидуальному шарі плаценти (макрофаги, лімфоцити, гранулоцити), однак переважають реакції протизапальної імунної відповіді, а система «мати–плацента–плід» працюють симбіотично. Але такий стан не можна вважати імунодепресивним, адже здатність до розвитку імунної реакції на будь-які інші чужорідні антигени зберігається.

Під час третьої імунологічної фази, що настає безпосередньо перед пологами, відбувається активний приплив імунних клітин, зокрема деградулюючих форм мастоцитів, а цитокіновий профіль зміщується на користь переважання прозапальних факторів [24].

Для нормальної імплантації бластоцисти і подальшого розвитку ембріона та плода ключовими є саме локальні регуляторні впливи з боку імунної системи матері. На ранніх етапах вагітності в материнській децидуальній оболонці, що безпосередньо контактує з трофобластом, розташована велика кількість Т-лімфоцитів, макрофагів, натуральних кілерів (НК-клітини). Зокрема, 70% децидуальних лейкоцитів становлять НК-клітини, макрофаги — до 20–25%, дендритні клітини — 1,7%, Т-лімфоцити — 3–10% від загальної кількості децидуальних імунних клітин. Протягом I триместру НК-клітини, дендритні клітини і макрофаги проникають у децидуальну оболонку і накопичуються в місці вторгнення клітин трофобласта, де вирішальне значення для інвазії трофобласта в матці мають НК-клітини. Кількість децидуальних НК-клітин поступово протягом вагітності зменшується, на відміну від рівня макрофагів, що залишається стабільно високим [30,34].

За сучасними даними, захист плода від агресії імунної системи матері забезпечується такими механізмами:

- Відсутність обох класичних класів молекул головного комплексу гістосумісності та синтез некласичних молекул С, Е, G.
- Системна імуносупресія.
- Імунні та інші запальні клітини.
- Гормони, фактори росту, цитокіни.
- Система Fas-ліганд / Fas-рецептор.
- Експресія білків, що регулюють комплекс.

Молекули локусу HLA-G

Толерантність імунної системи матері відносно напівалогенного плода та інгібування ци-

тотоксичної імунної відповіді забезпечує фізіологічний перебіг вагітності. Молекули локусу HLA-G, що експресуються клітинами екстравельозного трофобласта, здатні його захистити, завдяки супресії імунної відповіді та ініціації імунологічної толерантності системи «мати–плацента–плід», сприяти інвазії цитотрофобласта та формування плаценти [18,27,33].

Молекули локусу HLA-G, експресовані на клітинах трофобласта, з'єднуються з різними рецепторами, регулюють активність клітин імунної системи матері [15]. Доведено, що клітини трофобласта не викликають імунної відповіді (за фізіологічного перебігу вагітності), опосередкованої цитотоксичними Т-лімфоцитами. Цей факт обумовлено тим, що на поверхні клітин синцитіотрофобласта не експресують класичні молекули HLA-I класу, але експресують молекули локусу HLA-G. Клітини, які не експресують молекул HLA, можуть піддаватися цитотоксичній дії NK-клітин. Також доведено, що зниження експресії молекул локусу HLA-G клітинами плаценти при гестозі може спричинити активацію NK-клітин [46].

Перебуваючи як у розчинній, так і в мембранній формі молекули локусу HLA-G ініціюють секрецію цитокінів клітинами імунної системи. Інвазія клітин цитотрофобласта супроводжується активацією цитотоксичних лімфоцитів і NK-клітин, які, секретуючи цитокіни, зокрема γ -інтерферон (IFN- γ), індуюють експресію молекул локусу HLA-G на поверхні клітин цитотрофобласта. Молекули локусу HLA-G можуть безпосередньо пригнічувати проліферацію CD4+ Т-лімфоцитів і цитотоксичні ефекти CD8+ лімфоцитів та натуральних кілерів. Інтерлейкін (IL) 10, що продукується як плацентарними макрофагами, так і самими децидуальними лімфоцитами, посилює експресію молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта. IL-10 також збільшує експресію FLICE-інгібуючого білка (FLIP) у клітинах трофобласта і експресію ліганда до рецептора суперсімейства TNF- α (FasL) на їхній поверхні. Таким чином, ці молекули забезпечують зниження цитотоксичної активності лімфоцитів, що запобігає ембріотоксичним ефектам протягом усєї вагітності [16,23,47].

Гуморальна ланка імунітету за фізіологічної вагітності суттєвих змін не зазнає, про що можна свідчити, виходячи з концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М і G (натуральні антитіла) у сироватці крові в період гестації,

які суттєво не змінюються. Виявлене зниження концентрації IgG у крові жінок наприкінці вагітності відбувається в результаті їхнього трансплацентарного переходу до плода [8].

За нормальної вагітності імплантація плодового яйця і плацентація спричиняють активацію системи комплементу класичним шляхом зі збільшенням концентрації їхніх білків у сироватці крові. У III триместрі вагітності зростає концентрація факторів С3, С4d, С9, сС5b-9, анафілатоксинів і регулюючого чинника Н [8,24].

Лімфоцити та NK-клітини

У перші тижні вагітності популяція лімфоцитів децидуальної оболонки представлена CD56+NK-клітинами (80%), Т-лімфоцитами CD3+ (10%) і CD14+ макрофагами (10%). Ці клітини, накопичуючись у значній кількості в місці імплантації, забезпечують модулювання імунної відповіді матері щодо плаценти.

Децидуальні NK-клітини (dNK), які є важливим компонентом ланки вродженого імунітету, походять із CD34+ гематопоетичних клітин-попередників [29]. NK-клітини є високоспеціалізованою популяцією великих гранулярних лімфоцитів, що мають цитотоксичну активність і здатні до продукції різних цитокінів та хемокінів у відповідь на стимуляцію з боку клітин-мішеней або прозапальних цитокінів [26,46]. Активація натуральних кілерів визначається балансом сигналів, що надходять у клітину через систему мембранних рецепторів, до якої входять як рецептори, що активують, так і ті, що пригнічують активність NK-клітин.

У периферичній крові циркулює переважно субпопуляція NK-клітин із фенотипом CD56dimCD16+, яка становить до 90% усіх периферичних натуральних кілерів [28]. Встановлено, що саме ця субпопуляція має виражену цитотоксичну активність. NK-клітини, що інфільтрують децидуальну оболонку плаценти в ранні терміни гестації, на відміну від периферичних NK-клітин, мають фенотип CD56brightCD16- та унікальний транскрипційний профіль і функції, менш виражену цитотоксичність [35].

Децидуальні натуральні кілери можуть утворюватися кількома шляхами: за рахунок переходу NK-клітин із периферичної крові, тобто CD56brightCD16-клітини локально диференціюються в dNK-клітини в умовах взаємодії з клітинами мікрооточення; дозрівання з NK-клітин ендометрія у відповідь на вплив

прогестерону, IL-15 та інших факторів, пов'язаних із вагітністю; диференціюються з гематопоетичних попередників (CD34+), присутніх у децидуальній оболонці у відповідь на децидуально-стромальні фактори [5,8,12,41].

Достеменно відомо, що успішний розвиток вагітності багато в чому залежить від змін у спіральних артеріях, так званого ремоделювання спіральних артерій, а також формування та функціонування фетоплацентарного комплексу. Плацентація характеризується прикріпленням ворсин хоріона до материнської базальної децидуальної оболонки та встановленням функціонального кровотоку [48].

Упродовж усього періоду інвазії генетично відмінні клітини трофобласта перебувають у тісній взаємодії з популяцією децидуальних НК-клітин, які відіграють одну з провідних ролей у капілярно- та ангиогенезі, модифікації спіральних артерій, регулюють глибину інвазії трофобласта під час вагітності.

У ремоделюванні спіральних артерій можна розрізнити два етапи:

На першому етапі відбуваються втрата м'язово-еластичної структури та утворення щілин в ендотеліальному клітинному шарі. Цей процес здійснюється у відсутності клітин трофобласта, але за наявності dNK і макрофагів, що підтверджує важливу роль цих імунних клітин на першому етапі ремоделювання спіральних артерій.

На другому етапі трофобласт ембріона, зокрема ендovasкулярний (частина трофобласта, що проникає у просвіт судин плацентарного ложа матки), залучається до артерій, миттєво замінюючи характер мікрооточення ендотелію, що вистилає судини в децидуальній оболонці матки та частково в міометрії. У цей час можна виявити, як і на першому етапі, велику кількість dNK-клітин в оточенні спіральних артерій, що підтверджує їхню участь у здійсненні другого етапу ремоделювання спіральних артерій [7,47].

Враховуючи дані результатів досліджень, децидуальні натуральні кілери беруть участь в інвазії трофобласта в якості антигенпрезентуючих клітин, на поверхні яких виставляється антиген, зв'язаний з білками головного комплексу гістосумісності (МНС), активують фагоцитоз, секретують цитокини та модулюють імунологічні взаємодії між клітинами на кордоні між матір'ю та плодом. Т-клітини

і децидуальні клітини завжди вважалися критичними клітинами регуляції імунного балансу. Дисбаланс між цими клітинами або їхні функціональні зміни можуть призводити до виникнення патології вагітності, у тому числі прееклампсії, затримки росту плода, звичного невиношування вагітності, рекурентних інфекцій [4].

Встановлено, що одна з основних функцій dNK-клітин — продукція цитокинів, факторів росту, ангиогенних факторів тощо. Так, уже в 90-х роках ХХ століття з'ясовано, що децидуальні натуральні кілери виробляють різні цитокини, зокрема TNF- α , IL-10, IL-1 β , TGF- β і IFN- γ , а також макрофагальний колоніестимулюючий фактор (M-CSF) або гранулоцитарний макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-CSF). У пізніших дослідженнях виявлено, що dNK-клітини також виробляють ангиогенні фактори: фактор росту ендотелію судин С (VEGF-C), плацентарний фактор росту (PIGF), ангиопоетин-1 і протеази, такі як металоматрична протеаза (MMP).

Функція dNK-клітин, діючи аутокринно, за існуючими даними, регулює експресію рецепторів самих натуральних кілерів, таких як NKG2A, LILRB1, і рецепторів сімейства KIR. Ці рецептори зв'язуються з унікальними формами HLA класу I, HLA-C, E і G, експресованими екстравельозним трофобластом [9].

НК-клітини відіграють важливу роль у захисті плода від інфекційних агентів і регуляції імунної відповіді. Вони продукують цілий ряд цитокинів, що впливають на формування тканини плаценти: G-CSF, GM-CSF, M-CSF і фактор інгібуючий лейкемію (LIF), стимулюючи зростання трофобласта. LIF, своєю чергою, також стимулює процес імплантації.

Водночас НК-клітини продукують фактор некрозу пухлин α (TNF- α), який може мати негативний регулятивний ефект на процес імплантації та інвазії трофобласта. НК-клітини, локалізовані в матці, мають імуномодулюючий ефект на клітини плаценти за рахунок секреції таких цитокинів, як glycodelin і galectin-1, що мають інгібуючі властивості. Galectin-1 має здатність інгібувати проліферацію Т-лімфоцитів, знижувати секрецію TNF- α , IL-2 та IFN- γ активованими Т-лімфоцитами і знижувати продукцію IL-12 активованими макрофагами [7].

Під час вагітності та раннього післяпологового періоду субпопуляції Т-клітин перифе-

ричної крові змінюються. З початку вагітності та протягом усього її терміну абсолютна кількість Т-клітин (CD3) та їхніх основних різновидів (CD4 і CD8) зменшується. У післяпологовому періоді кількість Т-клітин у крові підвищується. Ці зміни відображають загальну імуносупресію в організмі матері під час вагітності. Однак говорити про вагітність як про імунодефіцитний стан навряд чи можна, оскільки, незважаючи на стан імуносупресії, у вагітної збережена динамічна антигенспецифічна імунна відповідь Т-лімфоцитів. Значна кількість проліферуючих клонів Т-лімфоцитів у крові вагітної чітко визначається вже на 9–10-му тижні. Ці зміни досягають максимуму у II триместрі вагітності. Після 30 тижнів вагітності кількість клонів, що проліферували, зменшується і повністю нормалізується до моменту пологів [40]. Під час вагітності відбувається сенсibiliзація цитотоксичних Т-лімфоцитів матері до успадкованих від батька антигенів тканинної сумісності. Водночас у плаценті виявлено Т-лімфоцити, що увійшли в апоптоз. Описано також загибель антигенспецифічних Т-лімфоцитів протягом вагітності. Ймовірно, материнська імунна система розпізнає чужорідні антигени плода, але клітини трофобласта здатні індукувати апоптоз таких лімфоцитів. Толерантні Т-лімфоцити, що уникнули загибелі під час вагітності, можуть відновлювати здатність відповіді на батьківські антигени. Одним із можливих механізмів забезпечення толерантності материнських Т-лімфоцитів може бути Fas/FasL-опосередкований апоптоз. Так, встановлено, що за фізіологічної вагітності клітини трофобласта експресують FasL, а децидуальні CD45+ лейкоцити експресують Fas. Перебуваючи як у розчинній, так і в мембранній формі молекули локусу HLA-G можуть ініціювати загибель CD8+ лімфоцитів, що взаємодіяли з батьківськими антигенами [11,16].

Під час вагітності кількість лімфоцитів поступово збільшується, а абсолютна кількість Т- і В-лімфоцитів має тенденцію до динамічних змін, хоча їх співвідношення істотно не змінюється. У ранні терміни гестації абсолютна кількість Т-клітин (CD3+) зменшується, тоді як імунорегуляторні субпопуляції лімфоцитів (CD4+ і CD8+) змінюються різноспрямовано: відбувається відносне зниження числа Т-хелперів і збільшення числа Т-супресорів/кілерів, що призводить до зниження імунорегулятор-

ного індексу. Такий стан системної імунної відповіді встановлюється вже в I триместрі вагітності і триває до останніх її тижнів [3]. Поряд з цим, у міру прогресування вагітності відбувається незначуще для імуномодуляції підвищення кількості лімфоцитів. Подальші зміни материнської імунної системи ведуть до активації прогестеронових рецепторів децидуальних клітин і CD8+-лімфоцитів, які в разі достатнього рівня прогестерону синтезують прогестерон-індукований блокуючий фактор (PIBF) [47].

Прогестерон-індукований блокуючий фактор діє на NK-клітини, змінюючи імунну відповідь матері на напівалогенний ембріон у відношенні менш активних dNK-клітин – великих гранулярних лімфоцитів, що несуть маркери CD56+CD16. Імунна відповідь матері буде реалізовуватися через цитокиновий профіль Th₂, які мають регуляторні властивості – IL-3, IL-4, IL-10 і IL-13. У разі низького рівня ендogenous прогестерону або за наявності аномалій рецепторів до прогестерону, концентрація PIBF буде знижена, а імунна відповідь материнського організму на трофобласт буде зміщена у бік активованих цитотоксичних клітин-кілерів і реалізується через цитокиновий профіль Th₁: продукція так званих абортogenous цитокінів (TNF- α , INF- γ , IL-1 і IL-6). Ці прозапальні цитокіни мають пряму ембріотоксичну дію, але також обмежують і інвазію трофобласта. Крім того, висока місцева концентрація прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що призводить до тромбозу децидуальних судин, інфарктів трофобласта, його відшарування та розвитку ранніх репродуктивних втрат.

У разі фізіологічного перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, серед Т-лімфоцитів значну частку становлять Th₂, які пригнічують реакції клітинного імунітету та перемикають гуморальну ланку імунітету на продукцію IgG. Швидкість їхнього синтезу залежить від рівня плацентарного IL-6, який має прозапальну цитокинову дію: за його нормального рівня збільшується продукція IgG, які мають протекторну дію щодо напівалогенного ембріона щодо імунної системи матері [24].

Протизапальні цитокіни, синтезовані клітинами децидуальної тканини, сприяють інвазії та розвитку трофобласта, стимулюють стероїдогенез. Локальні зміни кількості та функ-

ціонування лімфоцитів Th₂ відбуваються під впливом прогестерону, концентрація якого з перших днів вагітності зростає. Продукція IL-4 і IL-10 пригнічує активність Th₁, що призводить до зменшення синтезу IL-2, IFN- γ і TNF- α , тобто тих цитокінів, які негативно впливають на розвиток вагітності з імовірністю відторгнення заплідненої яйцеклітини [47].

Найбільша кількість IL-4 синтезується за рахунок імунних клітин плаценти, клітинами материнської децидуальної оболонки, цитотрофобластом та ендотеліальними клітинами спіральних артерій матки. Продукція клітинами плаценти трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) викликає потужну імуносупресію НК-клітин, що нівелює їхній потенціал до можливого переривання вагітності.

Лімфоцити Th₁ активують В-лімфоцити, сприяючи синтезу IgG2, які діють цитотоксично щодо клітин трофобласта. Цитокіни профілю Th₁ (IL-2, IFN- γ , TNF- α) порушують розвиток ембріона і зростання трофобласта та антагоністично пригнічують продукцію цитокінів макрофагами. У разі високої концентрації цитокінів профілю Th₁, що виробляються клітинами плаценти, відбувається їхній перехід у системний кровотік матері, що викликає системну імуносупресивну відповідь щодо активації факторів природного імунітету [8].

Цитокіновий баланс

Ключовим аспектом для фізіологічного перебігу вагітності є баланс між про- і проти-запальними цитокінами. На початковому етапі гестації ініціація процесів неангіогенезу та кровопостачання ендометрія відбувається за рахунок продукції цитокінів, що є одним із найважливіших аспектів для успішної імплантації та плацентації [13]. Прозапальні цитокіни, синтезуючись у незначній кількості, забезпечують динамічну рівновагу між процесами інвазії трофобласта та його відторгнення. Своєю чергою, протизапальні цитокіни обумовлюють формування плаценти, сприяють процесам неангіогенезу в ній, модуляції інвазії та диференціювання трофобласта, пригнічуючи синтез прозапальних цитокінів [38].

У ранні терміни вагітності ключове значення має активація цитокін-опосередкованої супресії, що обумовлена зміщенням цитокінового балансу в бік продукції цитокінів профілю Th₂. Це призводить до інгібіції простагландинів і продукції прозапальних цитокінів моноцитами, регулюючи їхню активність і Т-обу-

мовлену цитотоксичність. Визначне значення в цей період вагітності мають IL-4 і IL-10, які сприяють генерації регуляторних Т-клітин із супресорною активністю. Пригнічення активності реакцій Th₁ обумовлене дією IL-4, що зокрема, призводить до зниження синтезу IFN- γ і IL-12. Поступове підвищення в крові концентрації IL-10 дає протективний вплив експресії молекул HLA-G на клітинах трофобласта, що необхідно для успішної імплантації ембріона [8].

У разі зниження рівня IL-4 і IL-10 ініціюється розвиток запального процесу, адже прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α , IFN- γ) не зустрічають антагоністичного впливу. Залежно від ступеня дефіциту цих цитокінів, терміну вагітності, а також системних і локальних ефектів можуть розвиватися різноманітні гестаційні ускладнення, у тому числі преєклампсія [36].

Після 37 тижнів фізіологічної вагітності підвищується концентрація прозапальних цитокінів і передусім IL-6, за одночасного збереження рівня TNF- α у сироватці крові, а рівень протизапального цитокіну IL-10 знижується [47]. У разі порушення цієї закономірної перебудови цитокінового балансу в бік прозапального спектра цитокінового профілю в цьому терміні гестації можливий розвиток ускладнень пологового процесу [18,49].

Дендритні клітини

У децидуальній оболонці матки протягом усієї вагітності розташовані CD83+ зрілі дендритні клітини, CD83- незрілі клітини з фенотипом DC-SIGN+CD14+ або DC-SIGN-CD14-DEC-205+, CD14+ макрофаги. Ці клітини розташовані в безпосередній близькості до клітин цитотрофобласта, залозистого епітелію матки та кровоносних судин матки. Імовірно, що саме вони відіграють ключову роль у матковому і плацентарному гомеостазі, визначаючи активність інших імункомпетентних клітин. Порівняно з моноцитами ці клітини здатні спонтанно секретувати протизапальні цитокіни, такі як IL-10 і трансформуючий ростовий фактор β 1 (TGF- β 1), а набувають імуносупресивних властивостей децидуальні дендритні клітини і макрофаги в результаті їхньої взаємодії з молекулами локусу HLA-G, експресованими на поверхні клітин трофобласта. При цьому пригнічення їхньої життєздатності не відбувається, а секреція TGF- β 1 збільшується [13,21,22,31,42].

Роль децидуальних макрофагів

Значну роль у розвитку імунологічної толерантності відіграє діяльність макрофагів і моноцитів, які слугують одними з основних антигенпрезентуючих клітин. У структурі загальної кількості клітин організму людини вони становлять до 15% [10]. Моноцити походять з CD34+ мієлоїдних клітин-попередників гемопоєзу, певний час циркулюють у системі кровообігу та переходять до різних тканин організму, у яких проходять такі етапи розвитку до стану тканинних макрофагів [15].

Після диференціації моноцитів у макрофаги останні набувають певних особливостей [8,28]:

- клітини значно збільшуються в розмірах (залежно від виду — до 50 мкм), видозмінюються структури комплексу Гольджі та збільшується кількість лізосом, піноцитозних везикул і мітохондрій;

- відбувається структурна перебудова цитоплазматичної мембрани з підвищенням кількості мікроворсинок, на якій зростає щільність рецепторів до IgG і C3b- компонента комплексу;

- збільшується метаболічна активність клітин, активність дихальних і лізосомальних ферментів зростає за одночасного зменшення кількості пероксидази;

- зростають прояви адгезії та підвищується активність піно- і фагоцитозу.

Активація макрофагів може відбуватися двома шляхами:

Перший, класичний, відбувається за рахунок впливу на макрофаги активованих лімфоцитів Th₁ [8]. Ці лімфоцити синтезують цитокини прозапального профілю (передусім INF-γ); одночасно на їхній мембрані експресується ліганд CD40. Зв'язуючись з конгруентними мембранними рецепторами макрофагів відбувається активація останніх, за рахунок чого суттєво підвищуються захисні властивості проти патогенних агентів та підвищується здатність стимулювати імунну відповідь. На мембрані активованих макрофагів підвищується швидкість експресії CD40 і рецепторів до TNF-α, синтез якого самими макрофагами значно зростає. Своєю чергою, цей цитокін впливає на рецептори, розташовані на поверхні макрофагів, із подальшою їхньою активацією — аутокринна регуляція [6,10,25,28].

Активовані макрофаги поділяють на субпопуляції M1 і M2, які відповідають класифікації активованих Т-лімфоцитів на типи (Th₁ і

Th₂), що обумовлює зв'язок макрофагів певного фенотипу з реалізацією шляху імунної відповіді [19,20]. Активованій класичним шляхом макрофаг належить до субпопуляції M1, а клітини цього фенотипу — активні продуценти прозапальних цитокінів (TNF-α, INF-γ, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23), безпосередньо функціонують як індукторні ефекторні клітини в реакціях Th₁ [8,20,25,30].

Другий, альтернативний, шлях активації макрофагів (M2) має імуномодулюючий і тканинний ремодельюючий фенотип та відбувається під дією протизапальних цитокінів IL-4, IL-10, IL-13, імунних комплексів, вітаміну D₃, глюкокортикоїдів [7,44]. Активовані M2-макрофаги, своєю чергою, активують імунні реакції Th₂, що мають протекторні властивості щодо вагітності.

Слід зазначити, що існування двох субпопуляцій макрофагів не свідчить про абсолютну відмінність цих клітин один від одного. Дійсно, існують макрофаги, що мають певні функціональні відмінності, за яких одні клітини переважно стимулюють запальні реакції, а інші — посилюють регенерацію тканин після їхньої альтерації запальним процесом. Але як M1, так і M2 макрофаги зберігають здатність до активної відповіді на різноманітні стимули незалежно від первинної диференціації та її ступеня — пластичність макрофагального фенотипу [8,25,32].

Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується толерантністю імунної відповіді на напівалогенний плід, що виникає як результат пригнічення її цитотоксичної складової. Натепер питання про походження плацентарних макрофагів не має остаточного вирішення. З початку нідації макрофаги диференціюються з мезенхімальних клітин строми ворсин хоріона, однак вже після 4–5-го тижня вагітності попередники плацентарних макрофагів утворюються в жовтковому мішку та печінці плода. Саме це може слугувати однією з імовірних причин їхньої фенотипової та функціональної гетерогенності [8].

Морфологічно плацентарні макрофаги являють собою великі клітини (10–40 мкм) округлої, еліптоїдної або неправильної форми з ексцентрично розташованим ядром; у їхній вакуалізованій цитоплазмі наявні рибосоми та полісоми, недостатньо розвинений комплекс Гольджі, мітохондрії мають добре виражені кристи, міститься значна кількість фагосом,

мікропіноцитозних везикул та електронно-щільних гранул лізосомального походження [8,15]. На їхній цитоплазматичній мембрані мають місце мікроворсинки, ламелоподії, що функціонально здатні взаємодіяти з позаклітинним матриксом і клітинами, що їх оточують [28].

Плацентарні макрофаги розташовуються вільно посеред колагенових волокон і всередині стромальних каналів, мають здатність мігрувати через їхні стінки [28]. Функціональна пластичність макрофагів, їхня здатність до швидкого реагування на зміни мікрооточення, динамічна перебудова профілю цитокінового синтезу та зміна характеру антигенпрезентації пояснює ефективну імунomodulatory в організмі вагітної жінки та відіграє значну роль у процесі формування толерантності до напівалогенного плода, інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій, що має вирішальне значення для розвитку фізіологічної вагітності [28,44].

Збільшення кількості макрофагів децидуальної оболонки пояснюється міграцією моноцитів із периферичної крові до ендометрію та децидуї під контролем хемокінів CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 α), CCL5(RANTES), CXCL16, M-CSF, які секретуються клітинами децидуї, натуральними кілерами і клітинами трофобласта. Ці хемокіни, своєю чергою, контактують із рецепторами VEGF-R1 (Flt-1) на поверхні моноцитів, підсилюючи експресію інтегринів (CD11a, CD11b, CD18, CD51), mPNC, TNF- α , IL-1 β , MCP-1, IL-8, MIP-1 β , стимулюючи процес їхньої трансендотеліальної міграції [8,10,15,28].

Найважливішим аспектом успішного результату інвазії трофобласта є утворення сприятливого мікрооточення в децидуальній оболонці матки. Дані численних досліджень підтверджують, що для успіху імплантації бластоцисти необхідна посилена продукція прозапальних цитокінів і хемокінів, а зменшена інтенсивність запальної реакції пов'язана з дефектами імплантації [43]. Провідну роль у продукції хемокінів, цитокінів, ростових та інших факторів належить плацентарним (децидуальним) макрофагам. Саме ці клітини здатні суттєво змінювати цитокіновий баланс у мікрооточенні клітин хоріона. Децидуальні макрофаги розташовані в тісному контакті з клітинами трофобласта та фетальними капілярами і вже на 4-му тижні вагітності визначаються близько ворсин хоріона, зберігаючи високу концентрацію в плаценті протягом усієї вагітності. Доведено, що макрофаги забезпечують інвазію трофобласта, а та-

кож індукцію, контроль і завершення процесів ангиогенезу та апоптозу, забезпечуючи формування судинного дерева плаценти та видаляючи апоптичні клітини. До кінця I триместру вагітності макрофаги визначаються у стромі, що оточує екстравільозний трофобласт, беручи активну участь у ремоделюванні спіральних артерій [2,33].

Децидуальні макрофаги продукують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), ростові та проангіогенні фактори (VEGF, фактор росту фібробластів (bFGF), GM-CSF, M-CSF), активні форми кисню, антиангіогенні фактори (тромбоспондин-1 (TSP-1), TNF- α , IL-1, інтерферон- γ -індуцибельний білок (IP-10), TGF- β , монокін, що індукується γ -інтерфероном (MC).

Плацентарні макрофаги за рахунок секреції цитокінів не тільки змінюють цитокіновий баланс навколо клітин ендотелію, але й активно самостійно впливають на всі етапи ангиогенезу та розвитку плаценти. Через секрецію VEGF (у I триместрі макрофаги є основним джерелом VEGF), bFGF – збільшують життєздатність ендотеліальних клітин та опосередковують зміну структури екстрацелюлярного матриксу. Активність VEGF при цьому регулюється клітинами трофобласта за допомогою розчинної форми рецептора VEGF-sFlt-1 (sVEGF-R1). Секретуючи ферменти, що руйнують і змінюють структуру екстрацелюлярного матриксу, макрофаги також стимулюють ріст і розвиток судинної мережі майбутньої плаценти. Для термінації розвитку судинного дерева макрофаги на наступному етапі перемикаються на секрецію антиангіогенних факторів (TSP-1, TNF- α), що індукують апоптоз ендотеліальних клітин [33,39].

Кількість апоптичного матеріалу, що вивільняється із синцитіотрофобласта в материнський кровообіг, поступово зростає протягом вагітності. Антигени плода здатні індукувати та потенціювати імунну відповідь материнського організму, тому своєчасне видалення відмерлих клітин або клітин трофобласта, що апоптують, перед тим як їхній вміст потрапить до материнського кровотоку, є критичним для уникнення імунологічного пошкодження тканини плаценти та відторгнення ембріона. Аутоантигени також можуть утворюватися за ремоделювання спіральних артерій матки за рахунок апоптичної загибелі ендотеліальних і гладком'язових клітин судин. У разі нормального перебігу вагітності видалення

апоптичного матеріалу забезпечується тканинними макрофагами (за рахунок фагоцитарної активності) або циркулюючими моноцитами в периферичній крові [17,38].

Макрофаги здатні експресувати на власній мембрані FasL, що індукує апоптоз клітин-мішеней, якими можуть бути ендотеліальні клітини спіральних артерій матки, а також нейтрофіли, що активуються при інвазії трофобласта. Захоплення і фагоцитоз макрофагами клітин, що увійшли в апоптоз, може індукувати протизапальну або імуносупресивну реакцію, що обумовлене біологічними ефектами IL-10 і TGF- β . Це забезпечує виживання трофобласта за рахунок зниження прозапальної дії цитокінів на межі між плацентою і децидуальною оболонкою. Поглинання апоптичних тілець макрофагами забезпечує не тільки видалення небажаного антигенного матеріалу, але й інгібування прозапальних процесів протягом усієї вагітності через перемикання макрофагів на синтез і секрецію IL-10, IL-4, які слугують основними протизапальними цитокінами [37,49].

Висновки

Отже, для розвитку нормальної вагітності існує запрограмований імунний механізм, що забезпечує зниження локальної та системної імунної відповіді до напівчужорідної імплантованої бластоцисти, ембріона та плода. Фізіологічний перебіг гестації та розвиток плаценти, за якого дотримується баланс між процесами неоангіогенезу та апоптозу, забезпечується адекватною експресією молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта, пригніченням цитотоксичних реакцій Th₁-типу проти клітин плаценти з боку материнського організму. Цитокінова рівновага зміщується в бік імуносупресивних цитокінів, які пригнічують реакції клітинного імунітету і стимулюють вироблення блокуючих антитіл, кількісний склад яких можна вважати вирішальним у виношуванні генетично чужорідного плода. Формується відносний вторинний клітинний імунодефіцит, що обумовлене переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 і пригніченням функціональної активності Т-клітин-

ної ланки імунітету. Водночас слід зазначити, що завдяки експресії молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта зберігається активований стан dNK-клітин матері, що характеризується посиленою секрецією IFN- γ , але їхня цитотоксична активність при цьому знижена. Більше того, клітини трофобласта експресують на своїй поверхні FasL, що забезпечує контроль цитотоксичних лімфоцитів матері за рахунок індукції їхнього апоптозу. За рахунок продукції IFN- γ , dNK-клітини контролюють процеси інвазії трофобласта, ремоделювання судин і, ймовірно, підтримують плацентарні макрофаги в активному стані, що підтверджує значну роль прозапальних цитокінів у процесі розвитку успішної фізіологічної вагітності. Децидуальні дендритні клітини та макрофаги мають виражену імуносупресивну дію щодо інших імунокомпетентних клітин, що дає змогу підтримувати знижену активність цитотоксичних Th₁-лімфоцитів, головним чином за рахунок IL-10 і TGF- β 1. Набуття імунної толерантності, яка забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, значною мірою пов'язане з диференціацією децидуальних макрофагів до субпопуляції M2. Плацентарні макрофаги відіграють значну роль у створенні імунологічної толерантності, супроводжують трофобластичну трансформацію спіральних артерій матки, сприяють розвитку ембріона та плода, а також забезпечують видалення апоптичного матеріалу та інгібування цитотоксичних реакцій через продукцію IL-10, IL-4. Водночас набуття макрофагами переважно прозапального (M1) або протизапального (M2) фенотипу обумовлене терміном вагітності, а їхня поляризація закономерно змінюється відповідно до конкретного триместру.

Порушення імунологічної толерантності, процесів інвазії трофобласта та ремоделювання судин, що контролюються імунною системою матері на локальному і системному рівнях, призводять до ранніх репродуктивних втрат, передчасних пологів, дисфункції плаценти, асоціюється із синдромом затримки розвитку плода, прееклампсією та іншими ускладненнями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. (2004). Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989). 51 (4): 275–282. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x>.
2. Alijotas-Reig J, Llorba E, Gris JM. (2014). Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging

- role for regulatory T cells. *Placenta*. 35 (4): 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>.
3. Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, Wareing M, Crocker IP, Baker PN, Cartwright JE. (2005). Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 25 (1): 102–108. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000148547.70187.89>.
 4. Bulmer JN, Lash GE. (2019). Uterine natural killer cells: Time for a re-appraisal? *F1000Research*. 8: F1000. Faculty Rev-999. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19132.1>.
 5. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Muttukrishna S. (2012). Placental villous expression of TNF α and IL-10 and effect of oxygen tension in euploid early pregnancy failure. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*. 67 (6): 515–525. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01104.x>.
 6. Dosiou C, Giudice LC. (2005). Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocrine reviews*. 26 (1): 44–62. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0021>.
 7. Drannik GN. (2010). Klinicheskaya immunologiya i alergologiya: posobie dlya studentov, vrachey-internov, alergologov, allergologov, vrachey lechebnogo profilya vseh spetsialnostey (4-te vid.). OOO «Poligraf plyus».
 8. Faas MM, de Vos P. (2017). Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta*. 56: 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.001>.
 9. Faas MM, De Vos P. (2018). Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 69: 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.04.012>.
 10. Faas MM, Spaans F, De Vos P. (2014). Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Frontiers in immunology*. 5: 298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00298>.
 11. Fournel S, Aguerre-Girr M, Huc X, Lenfant F, Alam A, Toubert A, Bensussan A, Le Bouteiller P. (2000). Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8 $^{+}$ cells by interacting with CD8. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 164 (12): 6100–104. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6100>.
 12. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, Gur C, Stein N, Yamin R et al. (2018). Trained Memory of Human Uterine NK Cells Enhances Their Function in Subsequent Pregnancies. *Immunity*. 48 (5): 951–962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>.
 13. Gardner L, Moffett A. (2003). Dendritic cells in the human decidua. *Biology of reproduction*. 69 (4): 1438–1446. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.017574>.
 14. Haistruk NA, Mazchenko OO, Nadiezhdin MV. (2012). Suchasni aspekty diahnozyky ta terapii dystresu ploda i rannikh sudynnykh porushen u vahitnykh. *Zdorove zhenshchyny*. 74: 98–101.
 15. Haldar M, Murphy KM. (2014). Origin, development, and homeostasis of tissue-resident macrophages. *Immunological reviews*. 262 (1): 25–35. <https://doi.org/10.1111/imr.12215>.
 16. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. (2005). HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 19 (7): 681–693. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2078rev>.
 17. Huppertz B, Kingdom JC. (2004). Apoptosis in the trophoblast—role of apoptosis in placental morphogenesis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 11 (6): 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.jsgi.2004.06.002>.
 18. Hviid TV. (2006). HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Human reproduction update*. 12 (3): 209–232. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi048>.
 19. Italiani P, Boraschi D. (2014). From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Frontiers in immunology*. 5: 514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>.
 20. Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MP, Donners MM. (2014). Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis*. 17 (1): 109–118. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9381-6>.
 21. Kämmerer U, Eggert AO, Kapp M, McLellan AD, Geijtenbeek TB, Dietl J, van Kooyk Y, Kämpgen E. (2003). Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *The American journal of pathology*. 162 (3): 887–896. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63884-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63884-9).
 22. Kämmerer U, Schoppet M, McLellan AD, Kapp M, Huppertz H, Kämpgen E, Dietl J. (2000). Human decidua contains potent immunostimulatory CD83(+) dendritic cells. *The American journal of pathology*. 157 (1): 159–169. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64527-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64527-0).
 23. Kanai T, Fujii T, Kozuma S, Miki A, Yamashita T, Hyodo H, Unno N, Yoshida S, Taketani Y. (2003). A subclass of soluble HLA-G1 modulates the release of cytokines from mononuclear cells present in the decidua additively to membrane-bound HLA-G1. *Journal of reproductive immunology*. 60 (2): 85–96. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(03\)00096-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(03)00096-2).
 24. Kazimirko NK, Akimova EE, Zavatskiy VYu, Polyakov AS, Tatarenko DP. (2014). Immunologiya fiziologicheskoy beremennosti. *Molodiy vcheniy*. 3: 132–138.
 25. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV et al. (2013). Imunologiya. L.V. Kuznetsova, V.D. Babadzhan, N. V. Kharchenko, Ed. TOV «Merkiuri Podillia».
 26. Lanier LL. (2005). NK cell recognition. *Annual review of immunology*. 23: 225–274. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526>.
 27. Le Bouteiller P, Fons P, Hérault JP, Bono F, Chabot S, Cartwright JE, Bensussan A. (2007). Soluble HLA-G and control of angiogenesis. *Journal of reproductive immunology*. 76 (1–2): 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.03.007>.
 28. Lyamina SV, Malyishev IYu. (2014). Polyarizatsiya makrofagov v sovremennoy kontseptsii formirovaniya immunnogo otveta. *Fundamentalnye issledovaniya*. 10–5: 930–935.
 29. Manaster I, Mandelboim O. (2010). The unique properties of uterine NK cells. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. 1989)*. 63 (6): 434–444. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00794.x>.
 30. Martínez-García EA, Sánchez-Hernández PE, Chavez-Robles B, Nuñez-Atahualpa L, Martín-Márquez BT, Arana-Argaez VE et al. (2011). The distribution of CD56(dim) CD16+

- and CD56(bright) CD16- cells are associated with prolactin levels during pregnancy and menstrual cycle in healthy women. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 65 (4): 433–437. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00916.x>.
31. McIntire RH, Morales PJ, Petroff MG, Colonna M, Hunt JS. (2004). Recombinant HLA-G5 and -G6 drive U937 myelomonocytic cell production of TGF-beta1. *Journal of leukocyte biology*. 76 (6): 1220–1228. <https://doi.org/10.1189/jlb.0604337>.
 32. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S et al. (2014). Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 41 (1): 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>.
 33. Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppusamy SP, Geraghty DE, van der Meer A, Joosten I, Long EO. (2006). Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS biology*. 4 (1): e9. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040009>.
 34. Sanguansermsri D, Pongcharoen S. (2008). Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 26 (2–3): 171–181.
 35. Santoni A, Carlino C, Stabile H, Gismondi A. (2008). Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 59 (5): 417–424. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00598.x>.
 36. Scherbakov VI, Pozdnyakov IM, Shirinskaya AV, Volkov MV. (2020). Rol provospalitelnyh tsitokinov v patogeneze prezhdevremennyih rodov i preeklampsii. *Rossiiskii Vestnik Akushera–Ginekologa*. 20: 2.
 37. Shivhare SB, Bulmer JN, Innes BA, Hapangama DK, Lash GE. (2015). Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *Journal of reproductive immunology*. 112: 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.09.001>.
 38. Sykes L, MacIntyre DA, Teoh TG, Bennett PR. (2014). Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labour. *Reproduction*. 148 (2): R29–R40.
 39. Tan K, Duquette M, Liu JH, Dong Y, Zhang R, Joachimiak A, Lawler J, Wang JH. (2002). Crystal structure of the TSP-1 type 1 repeats: a novel layered fold and its biological implication. *The Journal of cell biology*. 159 (2): 373–382. <https://doi.org/10.1083/jcb.200206062>.
 40. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. (2013). A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Human reproduction* (Oxford, England). 28 (7): 1743–1752. <https://doi.org/10.1093/humrep/det117>.
 41. Vacca P, Moretta L, Moretta A, Mingari MC. (2011). Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends in immunology*. 32 (11): 517–523. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.013>.
 42. Van Kooyk Y, Geijtenbeek TB. (2003). DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. *Nature reviews. Immunology*. 3 (9): 697–709. <https://doi.org/10.1038/nri1182>.
 43. Van Sinderen M, Menkhorst E, Winship A, Cuman C, Dimitriadis E. (2013). Preimplantation human blastocyst-endometrial interactions: the role of inflammatory mediators. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 69 (5): 427–440. <https://doi.org/10.1111/aji.12038>.
 44. Ventskivska IB, Aksonova AV, Lahoda NM. (2016). Morfolohichni osoblyvosti platsenty pry preeklampsii za danymy histokhimii. *Zdorove zhenshchyni*. 6: 73–76.
 45. Warning JC, McCracken SA, Morris JM. (2011). A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction* (Cambridge, England). 141 (6): 715–724. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0360>.
 46. Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. (2004). HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 191 (2): 525–529. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.033>.
 47. Yuldashev AYu, Komilov MS. (2015). Tsitokino-endokrinnyy profil organizma pri fiziologicheskoy i preryvayusheysya beremennosti i morfologicheskie osobennosti platsentyi. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy*. 3–1: 25–28.
 48. Yushchenko MI, Duka YuM. (2022). Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 4 (161): 58–68. [Ющенко МІ, Дука ЮМ. (2022). Сучасний погляд на етіологію та патогенез пreeклampсії як основної причини перинатальних втрат. *Український журнал Здоров'я жінки*. 4 (161): 58–68]. doi: 10.15574/HW.2022.161.58.
 49. Ziganshina MM, Krechetova LV, Vanko LV, Nikolaeva MA, Khodzhaeva ZS, Sukhikh GT. (2013). Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 154 (3): 385–387. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-1956-0>.

Відомості про авторів:

Панов Володимир Віталійович — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

Дука Юлія Михайлівна — д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.5-006.38-616-053.2

**Ю.Г. Антипкін¹, Л.Г. Кирилова¹, О.О. Мірошников¹, О.В. Бергела¹,
Л.Ю. Сілаєва¹, М.В. Філозоп¹, Л.М. Вербова², Т.А. Малишева²**

Нейрошкірний меланоз (хвороба Рокітанського) як рідкісна причина епілептичних нападів у педіатричній практиці

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 87-97; doi 10.15574/PP.2023.93.87

For citation: Antypkin YuH, Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Berehela OV et al. (2023). Neurocutaneous melanosis (Rokitansky's disease) as a rare cause of epileptic seizures in pediatric practice. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93):87-97. doi: 10.15574/PP.2023.93.87.

Нейрошкірний меланоз — рідкісне захворювання, що належить до групи факоматозів, характеризується наявністю гігантських меланокітарних невусів на шкірі та меланокітарною інфільтрацією паренхіми і оболонок мозку, а також високим ризиком неврологічних ускладнень і малигнізації.

Мета — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо етіології, патогенезу, підходів до діагностики та лікування рідкісного орфанного захворювання — нейрошкірного меланозу (хвороби Рокітанського); описати клінічні випадки цього захворювання.

Наведено огляд наукової літератури та власний випадок встановлення діагнозу і лікування двох пацієнтів. У першому випадку описано клінічну історію хлопчика віком 1 рік 4 місяці з нейрошкірним меланозом та аномалією Денді—Вокера, ускладненими частими фармакорезистентними епілептичними нападами. У другому випадку — історію хвороби хлопчика віком 14 років з уперше діагностованим нейрошкірним меланозом, ускладненим прогресуючою обструктивною гідроцефалією та генералізованими тоніко-клонічними нападами. Особливої уваги заслуговують МРТ-ознаки, зокрема, специфічні зміни в T2-зваженому режимі, що виявляє типові ділянки гіперінтенсивного сигналу в паренхімі мозку та від твердої оболонки (лептомеланоз).

Саме дані нейровізуалізації з високою імовірністю дають змогу припустити правильний діагноз, скоротивши час і витрати на додаткові обстеження. Патогенетичне лікування цього захворювання відсутнє. Для симптоматичного лікування обструктивної гідроцефалії застосовують оперативне втручання, а за наявності епілептичних нападів — антиконвульсивну терапію.

Висновки. Наведене клінічне спостереження підтверджує складність діагностичного пошуку при орфанних захворюваннях нервової системи. У діагностиці нейрошкірного меланозу ключове місце належить даним об'єктивного огляду та методам нейровізуалізації (КТ і МРТ головного та спинного мозку).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: нейрошкірний меланоз, епілепсія, гідроцефалія, орфанні захворювання, факоматози, синдром Денді—Вокера, вроджені вади розвитку, меланома, генетичні синдроми, центральна нервова система.

Neurocutaneous melanosis (Rokitansky's disease) as a rare cause of epileptic seizures in pediatric practice

**Yu.H. Antypkin¹, L.H. Kyrylova¹, O.O. Miroshnykov¹, O.V. Berehela¹, L.Iu. Silaieva¹, M.V. Filozop¹,
L.M. Verbova², T.A. Malysheva²**¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²SI «Institute of Neurosurgery named after academician A.P. Romodanov of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Neurocutaneous melanosis is a rare disease belonging to the group of phakomatoses, characterized by the presence of giant melanocytic nevi on the skin and melanocytic infiltration of the parenchyma and meninges, as well as a high risk of neurological complications and malignancy.

Purpose — to analyze the information of modern specialized literature on the etiology, pathogenesis, approaches to diagnosis and treatment of a rare orphan disease — neurocutaneous melanosis (Rokitansky's disease) and to describe clinical cases of this disease.

A review of the scientific literature and a personal case of diagnosis and treatment of two patients are given. In the first case, the clinical history of a boy aged 1 year and 4 months is presented with neurocutaneous melanosis and Dandy—Walker anomaly, complicated by frequent drug-resistant epileptic seizures. In the second case, a description of the medical history of a 14-year-old boy with newly diagnosed neurocutaneous melanosis complicated by progressive obstructive hydrocephalus and generalized tonic-clonic seizures is presented. MRI features deserve special attention, namely specific changes in the T2-weighted mode, which reveals typical areas of hyperintense signal in the brain parenchyma and from the dura mater (leptomelanosis).

It is the neuroimaging data with a high probability that gives reason to assume the correct diagnosis, reducing time and costs for additional examinations. There is no pathogenetic treatment for this disease. For the symptomatic treatment of obstructive hydrocephalus, surgical intervention is used, and in the presence of epileptic seizures, anticonvulsant therapy is used.

Conclusions. The given clinical observation confirms the complexity of the diagnostic search for orphan diseases of the nervous system. Objective examination data and neuroimaging methods (CT and MRI of the brain and spinal cord) play a key role in the diagnosis of neurocutaneous melanosis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: neurocutaneous melanosis, epilepsy, hydrocephalus, orphan diseases, phakomatoses, Dandy—Walker syndrome, congenital malformations, melanoma, genetic syndromes.

Раніше ми вже неодноразово зверталися до проблеми діагностики і курації факоматозів із нейрошкірними проявами (туберозний склероз, нейрофіброматоз I типу — хвороба Реклінгхаузена), проте нові неординарні клінічні випадки, що трапились у нашій практиці, змусили нас повернутися до цієї проблеми [14,15].

Мета — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо етіології, патогенезу, підходів до діагностики та лікування рідкісного орфанного захворювання — нейрошкірного меланозу (хвороби Рокітанського); описати клінічні випадки цього захворювання.

Нейрошкірні синдроми, або факоматози (грец. *phakos* — пляма, сочевиця) — група захворювань, при яких спостерігається поєднане ураження нервової системи, шкірних покривів і внутрішніх органів, що виникає внаслідок синхронних ембріональних порушень [4].

Нейрошкірний меланоз (НШМ), або хвороба Рокітанського — це рідкісне, вроджене нейрошкірне захворювання, що характеризується наявністю численних або великих вроджених внутрішньошкірних пігментних невусів у поєднанні з меланоцитарною інфільтрацією різних структур центральної нервової системи (ЦНС) [10]. Уперше захворювання описано великим чеським патоморфологом С. Rokitansky у 1861 р. на прикладі 14-річної дівчинки з поєднанням гігантського вродженого меланоцитарного невусу, розумової відсталості та гідроцефалії [18]. Термін «нейрошкірний меланоз» уперше запропоновано van Bogaert у 1948 р. На сьогодні в літературі описано понад 100 випадків захворювання.

Нейрошкірний меланоз не успадковується, виникає спорадично з однаковою частотою в осіб обох статей. Захворюваність оцінюється приблизно в 1 випадок на 20 тис. новонароджених. Відомі лише поодинокі сімейні випадки захворювання з імовірно аутосомно-рецесивним характером успадкування [9].

Патогенез захворювання на сьогодні залишається до кінця не відомим. Відповідно до загальноприйнятої гіпотези, основною причиною виникнення захворювання вважається порушення розвитку нейроектодерми в ембріональному періоді. Попередники клітин меланобластів мігрують із нервового гребеня до шкіри та мозкових оболонок, де відбувається їхня диференціація в меланобласти та меланоцити. У ЦНС меланоцити присутні в м'якій мозковій оболонці, чорній субстанції та ретикулярній формації. У шкірі та мозкових оболонках

відбувається аномальна проліферація меланоцитів, що призводить до виникнення пігментних невусів та інфільтрації ЦНС [7,9].

У порушенні диференціювання меланоцитів важливу роль відіграє підвищена активність цитокіна HGF/SF (Hepatocyte growth factor/scatter factor), який являє собою розсіюючий фактор росту гепатоцитів, який стимулює проліферацію, міграцію та морфогенез різних типів ектодермальних клітин, у тому числі меланоцитів. Іншою можливою причиною захворювання є патологія рецепторів Met, які містяться на мембранах меланоцитів і відповідають за зв'язування HGF/SF. У досліджах виявлено розвиток невусів на шкірі та в оболонках мозку в мишей з підвищеною активністю HGF/SF [3,20].

Вроджені меланоцитарні невуси (ВМН) — це гамартоми, які складаються переважно з клональних проліферацій меланоцитів, виникають під час ембріогенезу. Соматичні мутації *BRAF* V600E виявлені в значній частці малих ВМН, а також у набутих меланоцитарних невусах і шкірних меланомах [20]. Навпаки, 70–95% великих і гігантських ВМН мають соматичні мутації в гені *NRAS*, що призводять до посилення його функції [5].

У пацієнтів з НШМ мутації *NRAS* виявлені в численних CMN та уражених ділянках меланоцитарної проліферації в ЦНС [5]. Активація мутацій *BRAF* або *NRAS* призводить до клітинної проліферації через посилення передачі сигналів кількома шляхами, зокрема мітогенактивованою протейніназою [21].

Уперше клінічні критерії для діагностики НШМ запропоновані в 1972 р. Н. Fox [8]:

- 1) наявність поширених або численних пігментних невусів у поєднанні з лептоменінгеальним меланозом або меланомою;
- 2) відсутність ознак будь-якого злоякісного ураження шкіри;
- 3) відсутність ознак меланому в будь-якому органі, крім мозкових оболонок.

З часів публікації наведених критеріїв у літературі з'явилися повідомлення про можливість злоякісної трансформації шкірних невусів, а також про випадки метастазування в інші органи лептоменінгеальної меланому, що призвело до перегляду критеріїв. Більш сучасні діагностичні критерії НШМ запропоновані Kadonaga and Frieden в 1991 р. [10]:

- 1) наявність невусів великих розмірів або множинних вроджених невусів у поєднанні з меланоцитарною інфільтрацією мозкових оболонок;

2) відсутність ознак шкірної меланоми, за винятком пацієнтів, у яких гістологічно підтверджене доброякісне ураження мозкових оболонок;

3) відсутність ознак менінгеальної меланоми, за винятком пацієнтів, у яких гістологічно підтверджений доброякісний характер ураження шкіри.

У 66% пацієнтів з НШМ відзначається один або кілька гігантських вроджених меланоцитарних невусів, зазвичай розташованих у попереково-крижовій ділянці та покритих волоссям. Водночас численні малі та середнього розміру невуси, за відсутності хоча б одного гігантського, спостерігаються у 34% хворих. Невуси, як правило, наявні від народження, хоч і можуть розвинути пізніше протягом життя [9,10].

Меланоцитарні невуси є гіперпігментованими ділянками ураження шкіри з нерівними межами, плоскі або з піднятою над рівнем шкіри поверхнею. У пацієнтів монголоїдної раси нерідко зустрічається так званий «невус Ота» — великих розмірів однобічний пігментний невус, що локалізується в ділянці іннервації 1 і 2 гілок *n. trigeminus*, захоплюючи кон'юнктиву, склеру та райдужну оболонку ока [2].

Гігантськими називають невуси, діаметр яких становить не менше 20 см у дорослих, а у новонароджених і грудних дітей — не менше 9 см у разі розташування на голові і не менше 6 см у разі розташування на тілі. Термін «множинні невуси» вживають за наявності не менше трьох утворень. За даними D.O. de Andrade та співавт., серед 289 хворих із гігантським уродженням меланоцитарним невусом у 33 (11,4%) осіб відзначалося ураження ЦНС [6].

Неврологічні прояви НШМ зазвичай виникають у новонароджених і немовлят, проте іноді можуть не виявлятися до підліткового або навіть дорослого віку. Найчастіші неврологічні симптоми включають гідроцефалію і, як наслідок, — макроцефалію, часті генералізовані або фокальні фармакорезистентні епілептичні напади, які дебютують у ранньому віці, затримку психомовленнєвого та моторного розвитку [7,9,10].

Причиною розвитку гідроцефалії вважають зниження здатності м'яких мозкових оболонок реабсорбувати ліквор унаслідок інфільтрації меланоцитами. Можливий варіант розвитку гідроцефалії внаслідок обтурації меланоцитами Сільвієвого водопроводу. У разі ураження стовбура мозку клінічна симптоматика поєднує ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску,

ураження черепних нервів. Іноді виникає схильна до прогресування меланоцитарна інфільтрація спинномозкової оболонки, що призводить до мієлопатії, радикулопатії, порушень функцій тазових органів [21].

Найчастішою ознакою захворювання є епілептичні напади переважно у вигляді генералізованих тоніко-клонічних нападів, іноді — інфантильних спазмів, що починаються в перші місяці життя і супроводжуються ознаками внутрішньочерепної гіпертензії та розвитком гідроцефалії. У пацієнтів старшої вікової групи виникають зазвичай фокальні напади в поєднанні з локальними сенсомоторними розладами, порушеннями мовлення та психіки [23].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу виявити надмірне накопичення меланоцитів у мозкових оболонках, що проявляється підвищенням інтенсивності сигналу на T1-зважених знімках. Найчастіше уражуються базиллярна лептоменінгеальна оболонка задньої черепної ямки, спинномозкового каналу, рідше — супратенторіальні ділянки оболонок мозку [16,19]. Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку може мати перевагу над МРТ за ідентифікації меланоцитарної інфільтрації оболонок.

Ураження паренхіми мозку спостерігається значно рідше за ураження оболонок. Меланоцитарна інфільтрація проявляється у вигляді ділянок підвищеного на T1 і зниженого на T2 сигналу, переважно у передніх відділах скроневих часток, мигдалеподібного тіла, таламусі та Варолієвому мосту. Вважається, що ураження паренхіми мозку спричинене первинною міграцією меланоцитів на ранніх стадіях розвитку або зумовлене їхнім подальшим вторинним поширенням просторами Вірхова–Робіна [13,19].

Частота виникнення злоякісних уражень мозкових оболонок, за даними різних авторів, становить близько 50%. Меланома може розвиватися з мозкових оболонок у паренхімі півкуль або стовбурі мозку [22]. За допомогою МРТ складно підтвердити злоякісний характер ураження мозку. А.І. Barkovich та співавт. [1] стверджують, що великі некротичні геморагічні вогнища або поширений вазогенний набряк можуть свідчити про наявність злоякісної меланоми.

Нейрошкірний меланоз може поєднуватися з іншими нейрошкірними захворюваннями, такими як ангіоматоз Штурге–Вебера або НФ 1-го типу (хвороба Реклінгхаузена).

У літературі є повідомлення про виявлення НШМ у поєднанні зі спінальною ліпоною, арахноїдальною кістою, агенезією мозолистого тіла, інтравентрикулярним дермоїдом та іншими аномаліями розвитку ЦНС [1,17,22].

Нерідкісним є поєднання НШМ із різними проявами синдрому Денді–Вокера (10–16% випадків). МРТ дає змогу виявити типові ознаки патології у вигляді збільшення розмірів великої цистерни (*cisterna magna*), кісти задньої черепної ямки або гіпоплазії черв'яка мозочка [12].

J.N. Kadonaga та співавт. [11] припускають, що одночасний розвиток синдрому Денді–Вокера та НШМ не є випадковим. Синдром Денді–Вокера може виникати внаслідок порушення розвитку як півкуль мозочка, так і четвертого шлуночка. Будь-яке порушення включення судинних сплетін у покривлю четвертого шлуночка або затримка відкриття отвору Мажанді може призводити до утворення кісти задньої черепної ямки. Клітини оболонки мозку відіграють важливу роль у розвитку мозочка. При НШМ лептоменінкс містить аномальні менінгеальні локальні скупчення меланоцитів, що може порушити розвиток як мозочка, так і четвертого шлуночка [1,17,22].

Крім нейрорадіологічних методів дослідження, підтвердити діагноз НШМ дає змогу виявлення меланоцитів у цереброспінальній рідині. У 25–33% випадків у спинномозковій рідині визначається карциноембріональний антиген [7,17].

Необхідне також гістологічне дослідження невусів, особливо підозрілих щодо можливої злоякісної трансформації [13].

Прогноз при НШМ надзвичайно складний і навіть за відсутності розвитку меланоми ЦНС залишається несприятливим для життя. За наявності неврологічних симптомів прогноз несприятливий незалежно від того, чи відбудеться злоякісна трансформація в шкірі або ЦНС. Близько 50% хворих помирають протягом трьох років після появи неврологічних симптомів. Поєднання із синдромом Денді–Вокера має особливо несприятливий перебіг. У таких пацієнтів швидко прогресує неврологічна симптоматика, що призводить до загибелі до 4-річного віку [7,17,19].

Лікування НШМ симптоматичне. При гідроцефалії проводять лікворозшунтуючі оперативні втручання. Вибір протиепілептичної терапії

при епілептичних нападах залежить від їхнього типу [21,23].

Можливість лікування вроджених невусів залишається дискусійним питанням. Їхня злоякісна трансформація розвивається у 5–15% хворих, у зв'язку з чим деякі дерматологи рекомендують профілактичну резекцію. Променева та хіміотерапія не поліпшують прогноз захворювання [22].

Для ілюстрації наведено клінічні спостереження дітей з поєднанням НШМ і резистентних до протисудомної терапії епілептичних нападів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Клінічний випадок 1

Хлопчик М., віком 1 рік 4 місяці, госпіталізований до відділення зі скаргами на часті генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади, під час яких виникало короткочасне апное та ціаноз обличчя. Напади відзначалися з частотою 2–4 рази на добу (максимум – 6 нападів) тривалістю до 1 хвилини.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала з раннім гестозом у I триместрі (нудотою та блюванням у матері). Ультразвукове дослідження (УЗД) під час вагітності проводилося тричі: за результатами першого та другого УЗД патології не виявлено, а за даними третього УЗД (у 34–35 тижнів вагітності) виявлено маловоддя. Пологи відбулися в термін 37–38 тижнів, шляхом не планового кесаревого розтину з приводу кровотечі внаслідок відшарування плаценти. Хлопчик народився з ознаками внутрішньоутробної гіпотрофії (маса тіла при народженні – 2580 г, зріст – 38 см, окружність голови – 33 см). Закричав одразу. Не смоктав самостійно. Виписаний із пологового будинку на 7-му добу. Від народження на шкірі тулуба, кінцівок і голови відзначалися численні пігментні невуси, частково вкриті волоссям. На шкірі нижньої частини спини був гігантський невус діаметром понад 20 см.

Початок епілептичних нападів відмічено у віці 2 місяців, за 2 тижні після щеплення БЦЖ. Водночас відзначено збільшення діаметра голови. Дитині проведено МРТ, за результатами якого виявлено МРТ-ознаки синдрому Денді–Вокера (внутрішньої відкритої гідроцефалії, гіпоплазії черв'яка та гемісфер мозоч-

ка), зменшення обсягу лобних часток мозку. Окружність голови на той час — 43 см. У 3 місяці виконано лікворощунтуючу операцію, після чого близько 1 тижня напади не відзначалися. У віці до 5 місяців дитині не призначено протисудомного лікування, а з 5-місячного віку призначено фенобарбітал по 0,005 г 5 разів/добу, через 2 місяці дозу препарату зменшено до 0,005 г 2 рази/добу.

Неврологічний статус на момент госпіталізації. Дитина у свідомості. Окружність голови — 44 см. Окружність грудної клітки — 45 см. На шкірі тулуба, кінцівок і голови — численні невуси діаметром до 20 см, частково вкриті волоссям (рис. 1). На шкірі нижньої частини спини — гігантський невус діаметром до 20 см. Очні щілини сформовані правильно, зіниці круглої форми, симетричні. Фотореакція жива, співдружня. Відзначається «готичне» піднебіння, деформація лівої вушної раковини. Язик у роті розташований по середній лінії. Функції черепних нервів — без патології. Слідкує за предметом, реагує на матір, посміхається. Бере предмети в руки. Голову утримує. На животі піднімає голову, не сидить самостійно та не сідає. Реакція опору відсутня. М'язовий тонус дифузно знижений. Сухожильні рефлекси живі, D=S. Симптом Бабінського з двох боків позитивний. Черевні рефлекси викликаються, D=S. Менінгеальні симптоми відсутні.

У клініці дитині проведено клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження: загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, аналіз крові на рівень лактату та пірувату, електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію, УЗД органів черевної порожнини. Суттєвих відхилень від норми не виявлено.

На МРТ виявлено ознаки внутрішньої відкритої гідроцефалії та синдрому Денді–Вокера (гіпоплазія півкуль і черв'яка мозочка, збільшення 4-го шлуночка, високе стояння палатки мозочка), стан після лікворощунтуючої операції.

За результатами МРТ-ангіографії відмічено множинну судинну патологію (венозні ангіоми, венозні мальформації, гіпоплазія та звивистість судин) — помилково прийнято за судинну патологію накопичення меланоцитів (рис. 2).

На електроенцефалограмі (ЕЕГ) виявлено дифузне вповільнення фонові активності. Заереєстровано періодичне регіональне вповіль-

нення фонові активності в задньоцентральных відведеннях справа, повільні хвилі періодично мали загострену форму.

Дитині відкореговано протисудомну терапію: скасовано фенобарбітал і призначено леветирацетам у початковій дозі 25 мг/кг, поступово збільшуючи дозу до 60 мг/кг/добу. Крім того, призначено нейропротекторну та нейрометаболичну терапію: вітамін В₆, бурштинову кислоту, L-карнітин, магній.

За час перебування у відділенні відмічено позитивну динаміку стану дитини: зменшення частоти епілептичних нападів, поліпшення психоемоційного розвитку дитини.

Дитину виписано з клініки з діагнозом «Множинні вроджені вади розвитку: синдром Денді–Вокера, нейрошкірний меланоз, ненапружена внутрішня гідроцефалія, множинні стигми дисембріогенезу (готичне небо, деформація вушної раковини). Нейрометаболична епілептична енцефалопатія з частими генералізованими резистентними до протисудомної терапії нападами. Груба затримка статокінетичного та психоемоційного розвитку. Стан після лікворощунтуючої операції».

Клінічний випадок 2

Хлопчик Д., віком 14 років, переведений з нейрохірургічного відділення до відділення психоневрології зі скаргами на наростаючий біль у грудній клітці, животі та в лобній ділянці голови, що посилюється під час ходьби, часті генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади, що вперше виникли після оперативного втручання.

З анамнезу відомо, що хлопчик народився від I вагітності, яка перебігала без ускладнень. УЗД під час вагітності проводилося тричі: патології не виявлено. Пологи I, відбулися на 40–41-му тижні, шляхом планового кесаревого розтину, маса тіла при народженні — 4350 г, зріст — 55 см. За шкалою Апгар — 8 балів. Виписаний з пологового будинку на 3-тю добу. Зростав і розвивався відповідно до віку. Алергічний та сімейний анамнез не обтяжений.

Від народження наявний гігантський невус у грудинно-поперековій ділянці темно-коричневого кольору, не виступає над поверхнею шкіри, має неправильні краї (рис. 3). Уперше за три місяці до госпіталізації, після тренування з тхеквондо, з'явилися скарги на порушення сну та наростаючий біль у лобній ділянці, неприємні відчуття в лівому оці. У зв'язку



Рис. 1. Пацієнт М., віком 1 рік 4 місяці. Множинні середні та гігантські гіперпігментні некуси на шкірі живота, спини, сідниць, нижніх кінцівок. На шкірі нижньої частини спини — гігантський некус діаметром до 20 см

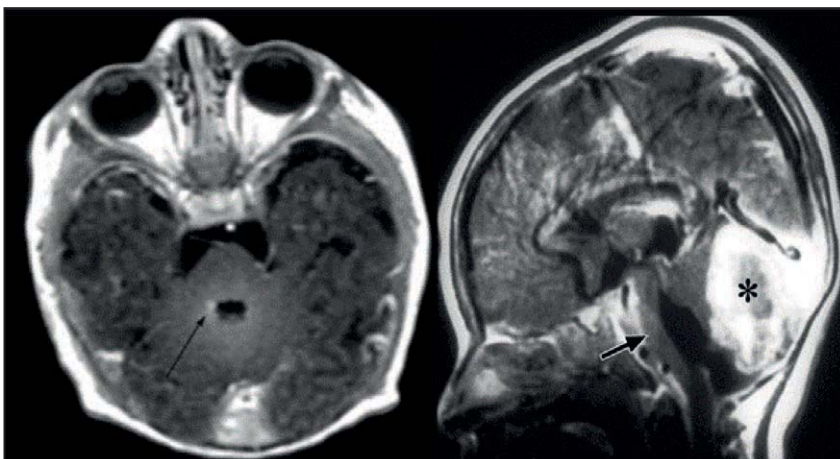


Рис. 2. Пацієнт М., віком 1 рік 4 місяці. КТ головного мозку. Вогнища підвищеної щільності мозкової речовини в проекції Варолієвого моста та лівої скроневої частки, обумовлені локальним скупченням меланоцитів (клінічно — нейрошкірний меланоманоз). МРТ-ознаки варіанта аномалії Денді—Вокера



Рис. 3. Пацієнт Д., віком 14 років. Гігантський некус у грудинно-поперековій ділянці темно-коричневого кольору, не виступає над поверхнею шкіри, має неправильні краї

зі скаргами звернувся до офтальмолога, який виявив набряк диску зорового нерва лівого ока. У подальшому наростали скарги на головний біль і порушення сну, згодом приєдналися скарги на блювання 1 раз/добу. Сімейний лікар запідозрив ротавірусну інфекцію, яку лікував у домашніх умовах. За кілька діб стан поліпшився, проте після заняття з тхеквондо хлопець прийшов додому і поскаржився на біль у грудній клітці, після чого стався передсинкопальний

стан. Хлопця госпіталізовано до нейрохірургічного відділення, де встановлено діагноз: «Вроджена вада розвитку: тератома спинного мозку на рівні Th6». Проведено оперативне втручання з приводу видалення дермального синуса, стінки кістки, усунення фіксації спинного мозку.

Патогістологічне дослідження: морфологічна та імуногістологічна картина свідчать на користь менингеальної меланоцитомы, Lowgrade, ICD-0 code 8728/1 (рис. 4).

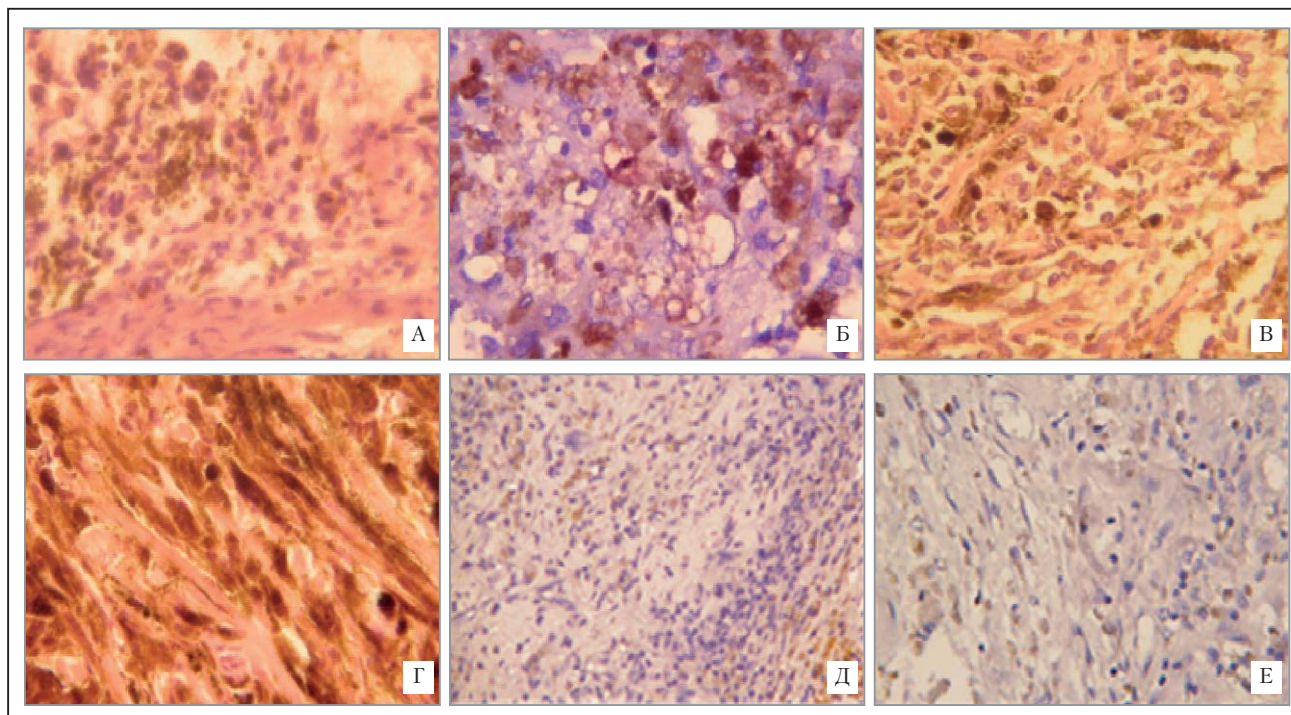


Рис. 4. Хлопчик Д., віком 14 років: **А** — загальна гістоархітектоніка біоптату об'ємного утворення оболонки спинного мозку на рівні Th6; скупчення меланоцитів; забарвлення гематоксилін-еозином $\times 250$; **Б** — позитивна реакція з антитілами до меланосом; збільшення $\times 800$; **В** — загальна будова проліферату, характер розподілу меланоцитів (ділянки дифузного розташування); забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 250$; **Г** — загальна будова проліферату, характер розподілу меланоцитів (ділянки фокального розташування); забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 800$; **Д** — імунопозитивні клітини з антитілами до меланосом; дозабарвлення гематоксиліном, $\times 150$; **Е** — проліферативна активність: імунопозитивні клітини (поодинокі) з антитілами до Ki-67; дозабарвлення гематоксиліном, $\times 250$

Неврологічний огляд. Дитина у свідомості. Когнітивний розвиток відповідає вікові. На огляд реагує адекватно, сидить і тримає правою рукою за правий відділ грудної клітки, стогне. Зіниці округлі, D=S, ністагм горизонтальний, рухи очних яблук не обмежені, фотореакція жвава. Обличчя симетричне. Язик у порожнині рота по середній лінії. Ковтання та фонація не порушені. М'язова сила — 5 балів. М'язовий тонус нормостенічний, D=S. Сухожильні рефлекси живі, D=S. Чутливість не порушена. Черевні рефлекси викликаються, D=S. Патологічні рефлекси негативні. Патологія збоку тазових органів не виявлена. У позі Ромберга стійкий. Менінгеальні симптоми негативні.

У клініці дитині проведено клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження.

ЕЕГ за європротоколом. Помірні дифузні неспецифічні зміни у вигляді дезорганізації та періодичного дифузного вповільнення фонові активності. Періодичне регіональне вповільнення фонові активності в задньоскроневих відведеннях справа, повільні хвилі періодично мали загострену форму. Епілептиформні зміни не відмічені.

ЕЕГ тривалістю 3 години. Виявлено зміни біопотенціалів головного мозку епілептиформного характеру та у вигляді дифузного періодичного уповільнення основної активності. Регіональне продовження вповільнення в правих скроневих відведеннях. Регіональні комплекси гостра-повільна хвиля частотою 1,6–2,5 Гц та амплітудою до 120 мкВ у правих скроневих відведеннях у складі продовженого регіонального вповільнення. Фотостимуляція та гіпервентиляція впливають на епілептиформну активність у вигляді підвищення її індексу. Зафіксовані зміни самопочуття пацієнта не супроводжуються синхронними патологічними змінами ЕЕГ. Напади не зареєстровані.

МРТ головного мозку за епіпротоколом. Багатогнищевий процес лобних і тім'яних часток, імовірно, запального генезу або обумовлений мікроангіопатією. Структура обох гіпокампів не змінена.

МРТ головного мозку та усіх відділів хребта з контрастуванням. Стан після оперативного видалення інтрадурального утвору на рівні Th6, усунення фіксації спинного мозку, дренажування арахноїдальних кіст у задніх відділах

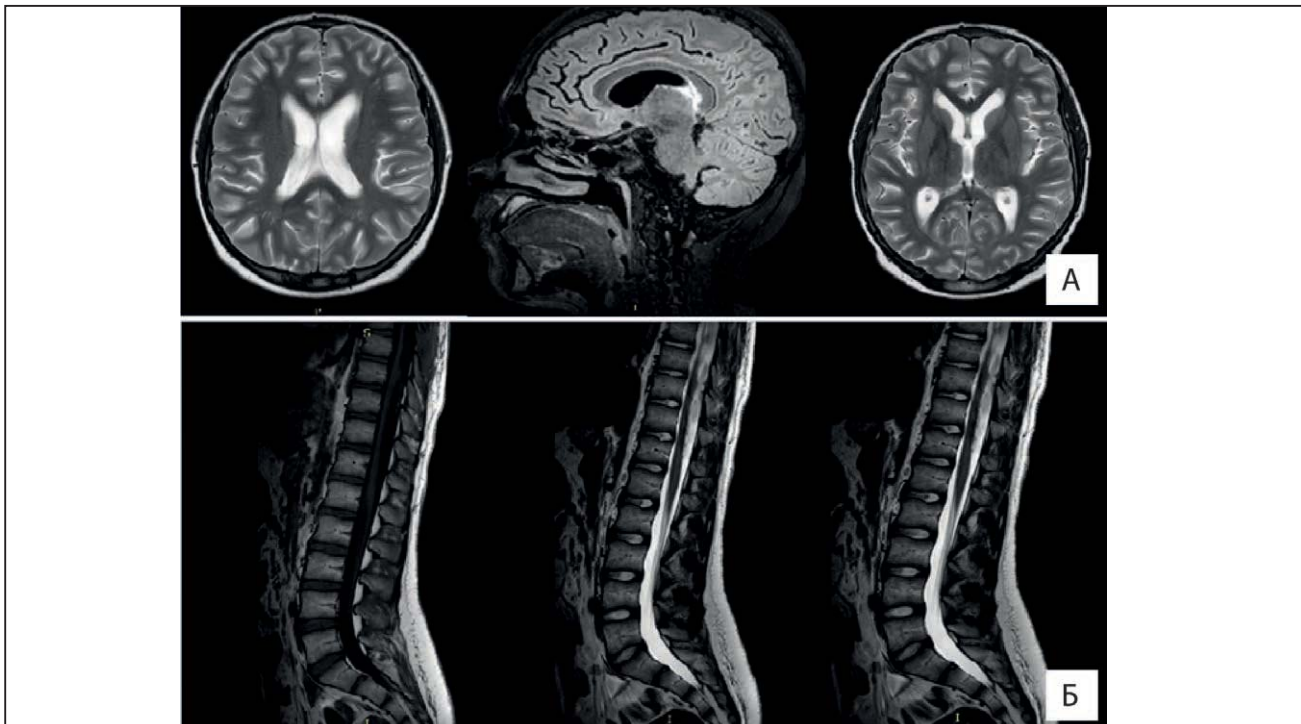


Рис. 5. Пацієнт Д., віком 14 років. МРТ головного мозку (А) та всіх відділів хребта (Б) з контрастуванням. Стан після оперативного видалення інтрадурального утвору на рівні Th6, усунення фіксації спинного мозку, дренування арахноїдальних кіст у задніх відділах дурального мішка. МРТ-ознаки злукового процесу в оболонках спинного мозку та дуральному мішку на рівні С4-Th12, з огляду на дані клініки та анамнезу, як наслідок хронічного арахноїдиту, імовірно, спровокованого нейрошкірним процесом (меланозом оболонки у рамках Congenital giant pigmented hair nevus), з розвитком внутрішньої гідроцефалії та енцефалопатії (Т1- і Т2-зважені зображення)

дурального мішка. МРТ-ознаки злукового процесу в оболонках спинного мозку та дуральному мішку на рівні С4-Th12, з огляду на дані клініки та анамнезу, як наслідок хронічного арахноїдиту, імовірно, спровокованого нейрошкірним процесом (меланозом оболонки у рамках *Congenital giant pigmented hair nevus*), з негативною МРТ-динамікою порівняно з даними попередніх МРТ-досліджень, розвитком внутрішньої гідроцефалії та енцефалопатії (рис. 5).

Консультація офтальмолога: застрійний диск зорового нерва, двобічно. Проведено оптично когерентну томографію.

Консультація дерматолога: вроджений термальний меланоцитоз спини, обмежений.

Консультація кардіолога: даних про ваду серця і патологію міокарда немає.

Допплерографія судин нирок: доплерометричні ознаки підвищення резистентності судинах нирок не виявлені.

Дитину переведено до ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова» з діагнозом: «Нейрошкірний меланоз Рокітанського, стан після видалення тератоми з меланоцитозом на рівні Th6. Судомний синдром. Внутрішня гідроцефалія».

Отже, у пацієнта діагноз НШМ встановлено лише після розвитку ускладнень, обумовлених дисемінацією процесу після оперативного втручання на спинному мозку. Поширення меланоцитарних клітин до оболонки головного мозку призвело до розвитку оклюзійної гідроцефалії. У подальшому дитині проведено лікворощунтуючу операцію (вентрикулоперитонеальне шунтування), після якої зникли епізоди вираженого головного болю, наростаючого болю в грудній клітці, животі та блювання. На даний момент отримує протиепілептичну терапію, топірамат у терапевтичній дозі, епілептичні напади відсутні. Наведений клінічний випадок показує необхідність раннього обстеження дітей з гігантським меланоцитарним невусом на наявність проявів НШМ (КТ оболонки головного мозку з контрастуванням, генетичне тестування).

Обговорення

Описані клінічні випадки показують поліморфізм вікового дебюту, клінічних симптомів, перебігу та прогнозу НШМ у дітей. Нами проведено зіставлення клінічних особливостей перебігу НШМ у пацієнтів, яких ми спостерігали в клініці, з даними літератури (табл.).

Таблиця

Особливості перебігу нейрошкірного меланозу в обстежених дітей та за даними літератури [1–3,5,7,9,13,16,17,20–22]

Ознаки	Літературні дані	Пацієнт 1	Пацієнт 2
Перинатальний період	Часто мертвонародження або діти гинуть протягом перших місяців життя	Пізній гестоз під час вагітності, маловоддя на 34–35-му тижні	Без особливостей
Вік появи неврологічних ускладнень	Перші 2–3 роки життя	1 рік 4 місяці	14 років
Шкірні зміни	Великі або множинні невуси коричневого кольору з плоскою або сосочковою поверхнею, чіткими межами та гіпертрихозом	Множинні середні та гігантські гіперпігментні невуси на шкірі живота, спини, сідниць, нижніх кінцівок. На шкірі нижньої частини спини — гігантський невус діаметром до 20 см	Гігантський невус у грудинно-поперековій ділянці темно-коричневого кольору, не виступає над поверхнею шкіри, має неправильні краї
Нервово-психічний розвиток	Переважно без затримки	Відставання в психомоторному розвитку	Без затримки
Перші клінічні симптоми	Поліморфні	Часті генералізовані тоніко-клонічні напади	Застійний диск зорового нерва, біль у грудній клітці, животі та в лобній ділянці голови, нудота, генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади
Наявність аномалії Денді–Вокера	У 10% пацієнтів	Так	Ні
Гіпертензійно-гідроцефальний синдром	Головний: дратівливість, сонливість, блювання, ригідність потиличних м'язів і набряк дисків зорових нервів	Розвинувся після 3 років	Розвинувся після 14 років
Епілептичні напади	Поліморфізм епілептичних нападів: фокальні і вторинно-генералізовані з позитивною відповіддю на монотерапію або з резистентністю	Генералізовані тоніко-клонічні напади. Дифузне вповільнення фонові активності на ЕЕГ	Генералізовані тоніко-клонічні напади. Судомні напади у структурі симптому епілепсії або декомпенсація гіпертензійного синдрому, що є тригером судомного синдрому. Регіональне продовження вповільнення у правих скроневих відведеннях. Регіональні комплекси гостра-повільна хвиля частотою 1,6–2,5 Гц та амплітудою до 120 мкВ у правих скроневих відведеннях
MPT головного та спинного мозку	Вогнища гіпер- або ізоінтенсивного сигналу на T1 у паренхімі та оболонках мозку	Вогнища підвищеного MPT-сигналу в проекції Варолієвого моста та лівої скроневої ділянки, обумовлені відкладенням меланоцитів у рамках НШМ. MPT-ознаки варіанта Денді–Вокера	Багатовогнищевий процес у лобних і тім'яних частках із розвитком внутрішньої гідроцефалії та енцефалопатії. MPT-ознаки злукового процесу в оболонках спинного мозку та дуральному мішку на рівні С4–Тн12, з огляду на дані клініки та анамнезу, як наслідок хронічного арахноїдиту, імовірно, спровокованого нейрошкірним процесом (меланозом оболонки)
Неврологічний статус	Ураження краніальних нервів, сенсорно-моторний дефіцит, порушення функції кишечника та сечового міхура	Відставання в психомоторному розвитку	Вогнищевої патології немає
Особливості прогресування	Швидко — при малігнізації невусів, повільно — за безсимптомного перебігу	Досягнуто стабілізації клінічної картини. Після 3 років прогресування процесу з розвитком гідроцефалії та летальним наслідком	Досягнуто стабілізації клінічної картини
Відповідь на протиепілептичну терапію	Ефективного лікування немає. Тимчасовий ефект від гормонотерапії	Позитивна відповідь на леветирацетам	Позитивна відповідь на топірамат
Оперативне лікування	Вентрикуло-перитонеальне шунтування (лікворошунтуючу операцію) з метою корекції гіпертензійного синдрому	Проведено лікворошунтуючу операцію	Проведено лікворошунтуючу операцію

Продовження таблиці

Ознаки	Літературні дані	Пацієнт 1	Пацієнт 2
Результати патогістології	Лептомеланоцитоз оболонки мозку, наявність малігнізації процесу	Не проведено	Морфологічна та імуногістологічна картина свідчать на користь менингеальної меланоцитомы, Lowgrade, ICD-0 code 8728/1
Прогноз	Вживання — близько 3 років. Без малігнізації прогноз більше сприятливий	Несприятливий	Відносно сприятливий

Серед відмінностей звертає на себе увагу патогенез епілептичних нападів в обстежених пацієнтів з НШМ. У першій дитини вони виникли внаслідок меланоцитарної інфільтрації паренхіми та оболонки мозку, у другій дитини розвинулися симптоматичні напади, імовірно, пов'язані з декомпенсацією внутрішньочерепної гіпертензії, які не можна повною мірою вважати епілепсією в структурі НШМ.

Висновки

Нейрошкірний меланоз є рідкісним захворюванням із групи факоматозів. Своєчасна діагностика та рання симптоматична терапія дають змогу підвищити якість і тривалість життя пацієнтів. Під час огляду дитини лікар незалежно від спеціальності має роздягнути дитину та оглянути шкірні покриви з метою виявлення ознак нейрошкірного захворювання. Зрозуміло, що не кожний невус є проявом нейрошкірного меланозу, але про це захворювання завжди слід пам'ятати, особли-

во звертаючи увагу на гігантські або множинні невуси.

Нейрошкірний меланоз залишає фахівцям багато питань і труднощів у зв'язку з відсутністю відомостей про ключові ланки патогенезу розладу. Можливість лікування вроджених невусів залишається дискусійним питанням. Потрібно пам'ятати про ризик дисемінації та малігнізації процесу після хірургічних втручань на невусах. Хірургічне втручання неможливе внаслідок дифузної інфільтрації нервової системи меланоцитами. Променева та хіміотерапія не поліпшують прогноз захворювання. Проводять тільки симптоматичну терапію з корекцією гідроцефального синдрому шляхом лікворощунтуючої операції.

Отже, захворювання характеризується різновіковим дебютом, поліморфною клінічною картиною, багатогранною відповіддю на терапію і варіабельністю прогнозу залежно від наявності дисемінації та малігнізації процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Acosta FL, Binder DK, Barkovich AJ, Frieden IJ, Gupta N. (2005). Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 102 (1): 96–100.
- Agarwal P, Patel BC. (2022). Nevus of Ota and Ito. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Araújo C, Resende C, Pardal F, Brito C. (2015). Giant congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis. *Case reports in medicine*: 545603. <https://doi.org/10.1155/2015/545603>.
- Becker B, Strowd RE 3rd. (2019). Phakomatoses. *Dermatologic clinics*. 37(4): 583–606. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.015>.
- Chen L, Zhai L, Al-Kzayer LFY, Sarsam SN, Liu T, Alzakar RH, Nakazawa Y. (2019). Neurocutaneous Melanosis in Association with Large Congenital Melanocytic Nevi in Children: A Report of 2 Cases with Clinical, Radiological, and Pathogenetic Evaluation. *Frontiers in neurology*. 10: 79. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00079>.
- De Andrade DO Dravet C, Raybaud C, Broglin D, Laguiton V, Girard N. (2004). An unusual case of neurocutaneous melanosis. *Epileptic Disord*. 6 (3): 145–152.
- Flores-Sarnat L. (2013). Neurocutaneous melanocytosis. *Handbook of clinical neurology*. 111: 369–388. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00042-7>.
- Fox H. (1972). Neurocutaneous melanosis. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland Publishing. 14: 414–428.
- Jakchairongruang K, Khakoo Y, Beckwith M, Barkovich AJ. (2018). New insights into neurocutaneous melanosis. *Pediatric radiology*. 48 (12): 1786–1796. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4205-x>.
- Kadonaga J, Frieden IJ. (1991). Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *Acad Dermatol*. 24: 747–755.
- Kadonaga JN, Barkovich AJ, Edwards MS et al. (1992). Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex. *Pediatr Dermatol*. 9: 37.
- Kim YJ, Won YD, Kim KT, Chang ED, Huh PW. (2006). Parenchymal neurocutaneous melanosis in association with intraventricular dermoid and Dandy-Walker variant: a case report. *Korean J Radiol*. 7 (2): 145–148.
- Kinsler VA, Paine SM, Anderson GW, Wijesekara DS, Sebire NJ, Chong WK, Harkness W, Aylett SE, Jacques TS. (2012).

- Neuropathology of neurocutaneous melanosis: histological foci of melanotic neurones and glia may be undetectable on MRI. *Acta neuropathologica*. 123 (3): 453–456. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0945-0>.
14. Kirillova LG і др. (2011). Vrozhdennyie fakomatozyi, neyrofibromatozyi i bolezni Reklinghauzena u detey. *Perinatologiya ta pediatrya*. 3: 130–135. [Кириллова ЛГ і др. (2011). Врожденні факоматозы, нейрофіброматозы и болезнь Реклинггаузена у детей. *Перинатология та педиатрия*. 3: 130–135].
 15. Kirillova LG, Shevchenko AA, Lisitsa VV, Silaeva LYu. (2010). Prenatalnaya diagnostika tuberoznogo skleroza — novyie vozmozhnosti v razvitii perinatalnoy nevrologii v Ukraine. *Mezhdunar Nevrol Zhurn*. 7 (37): 87–93.
 16. Mormina E, Granata F, Vinci SL, Coglitore A, Caragliano AA, Tessitore A, Longo M, Visalli C. (2021). Imaging and Clinical Features of Neurocutaneous Melanosis in the Pediatric Population. *Current medical imaging*. 17 (12): 1391–1402. <https://doi.org/10.2174/1573405617666210527091109>.
 17. Rahman RK, Majmundar N, Ghani H, San A, Koirala M, Gajjar AA, Pappert A, Mazzola CA. (2022). Neurosurgical management of patients with neurocutaneous melanosis: a systematic review. *Neurosurgical focus*. 52 (5): E8. <https://doi.org/10.3171/2022.2.FOCUS21791>.
 18. Rokitsansky J. (1861). An excellent instance of pigmentation of the inner cerebral layers and skin. *Allg Wien Med Z*. 6: 113–116.
 19. Ruggieri M, Polizzi A, Catanzaro S, Bianco ML, Praticò AD, Di Rocco C. (2020). Neurocutaneous melanocytosis (melanosis). *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 36 (10): 2571–2596. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04770-9>.
 20. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, Grunwaldt LJ, Reyes-Múgica M. (2015). BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 18 (1): 1–9. <https://doi.org/10.2350/14-10-1566-OA.1>.
 21. Sharouf F, Zaben M, Lammie A, Leach P, Bhatti MI. (2018). Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus and malignant transformation: case-based update. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 34 (8): 1471–1477. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3851-5>.
 22. Thomas S, Patel B, Varghese SS, Backianathan S. (2018). Neurocutaneous Melanosis with Leptomeningeal Melanoma Involving Supratentorium and Infratentorium. *Cureus*. 10 (9): e3275. <https://doi.org/10.7759/cureus.3275>.
 23. Wen WH, Lee WT, Lin MI, Lin HC, Chiu HC, Shen YZ. (2001). Neurocutaneous melanosis with epilepsy: report of one case. *Acta paediatrica Taiwanica = Taiwan er ke yi xue hui za zhi*. 42 (2): 108–110.

Відомості про авторів:

Антипкін Юрій Геннадійович — д.мед.н., проф., акад. НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>.

Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., учений секретар ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>.

Берегела Ольга Василівна — лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>.

Сілаєва Леся Юріївна — зав. відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Філозопа Марина Валеріївна — лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8889-6849>.

Вербова Людмила Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. відділення нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32. <https://orcid.org/0000-0002-7688-1604>.

Малишева Тетяна Андріївна — д.мед.н., с.н.с., начальник відділу нейроморфології ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32. <https://orcid.org/0000-0003-4071-8327>.

Стаття надійшла до редакції 17.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

Н.В. Банадига

До питання гострого панкреатиту в дітей

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 98-107; doi 10.15574/PP.2023.93.98

For citation: Banadyha NV. (2023). On the issue of acute pancreatitis in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 98-107. doi: 10.15574/PP.2023.93.98.

Мета — проаналізувати сучасні підходи до розуміння класифікації, етіопатогенезу, принципів діагностики панкреатиту в дітей. Підшлункова залоза відіграє важливу роль у процесах адекватного травлення і засвоєння поживних речовин, оскільки забезпечує ферментацію білків, жирів і вуглеводів. Проблема панкреатиту в педіатрії турбує не лише вітчизняних спеціалістів, вона є край важливою для вивчення медичною спільнотою у світі. Експерти європейського панкреатичного клубу акцентували увагу на тому, що протягом останніх 10–15 років рівень захворюваності на гострий панкреатит зріс та становить 3,6–13,3 випадку на 100 тис. дітей. Зважаючи на таку статистику, гострий панкреатит виходить із рубрики рідкісних захворювань, оскільки наближається до частоти в дорослих. Важливим є розуміння провідних етіологічних чинників панкреатиту в дитячому віці, оскільки вони не є ідентичними таким у дорослих пацієнтів. Однак етіологічні чинники в дітей не є однотипними за даними різних досліджень. До прикладу: за результатами дванадцятирічного спостереження в дітей США, домінуючими причинами були проблеми жовчних шляхів (36,2%) і вживання наркотиків (25,6%). Серед хворих дітей, які проживали в Індії, причинами здебільшого були травми (21%) і біліарна патологія. Одні з останніх даних, отриманих у дослідженні дітей США, структура етіологічних чинників представлена ідіопатичними (31%) і впливом медикаментів (23%). Аналіз клінічного перебігу першого епізоду панкреатиту в дітей показав, що вік, чоловіча стать, панкреонекроз та вищий індекс маси тіла пов'язані з формуванням рецидивного перебігу. Проте необхідно брати до уваги можливі анатомічні аномалії жовчних шляхів, гіперліпідемію та генетичні чинники. Сучасні гайдлайни та клінічні рекомендації щодо діагностики панкреатиту в дітей переважно співпадають і пропонують враховувати наявну клінічну симптоматику та її узгодженість із даними додаткових методів дослідження.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підшлункова залоза, діти, панкреатит, етіологія, діагностика.

On the issue of acute pancreatitis in children

N.V. Banadyha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze modern approaches to understanding classification, etiopathogenesis, principles of diagnosis of pancreatitis in children.

The pancreas has an important role in the processes of adequate digestion and assimilation of nutrients, as it ensures the fermentation of proteins, fats, and carbohydrates. The problem of pancreatitis in pediatrics worries not only domestic specialists, it is extremely important for study by the medical community in the world. Experts of the European Pancreatic Club focused on the fact that the incidence of acute pancreatitis has increased over the last 10–15 years and is 3.6–13.3 cases per 100,000 children. Taking into account such statistics, acute pancreatitis leaves the rubric of rare diseases, as it approaches the frequency in adults. It is important to understand the leading etiological factors of pancreatitis in childhood, as they are not identical to those in adult patients. However, the etiological factors in children are not of the same type according to the data of various studies. For example, according to the results of a twelve-year research in the USA, the dominant causes of pancreatitis in children were biliary tract problems (36.2%) and drug use (25.6%). Among sick children living in India, the causes were mostly injuries (21%) and biliary pathology. One of the latest data obtained in the study of children in the USA shows the structure of etiological factors: idiopathic (31%) and the influence of medications (23%). Analysis of the clinical course of the first episode of pancreatitis in children revealed that age, male gender, pancreatic necrosis and a higher body mass index were associated with the formation of a recurrent course. However, it is necessary to take into account possible anatomical anomalies of the biliary tract, hyperlipidemia and genetic factors. Modern guidelines and clinical recommendations for the diagnosis of pancreatitis in children mostly coincide and suggest taking into account the existing clinical symptoms and their consistency with the data of additional research methods.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: pancreas, children, pancreatitis, etiology, diagnosis.

Вступ

Клінічний досвід та аналіз публікацій [1,7,21,22,30] вочевидь засвідчує підвищений інтерес до проблеми патології травної системи (органічної, функціональної) у дітей. Це й зрозуміло, оскільки вона дійсно є значно поширеною в дитячій популяції, суттєво впливає на якість життя, гармонійність розвитку дитини, часто виступає в ролі коморбідної патології, а тому визначає тактику ведення основного захворювання тощо. Однак існує і чимало невирішених питань стосовно окремих ланок етіопатогенезу, обсягу

та специфічності діагностичного алгоритму, ефективності терапії та інше. Попри суттєві наукові досягнення в дитячій гастроентерології, залишається предметне коло невирішених питань [6]. Тривожним видається недооцінювання ситуації з ураженням підшлункової залози (ПЗ) у дитячому віці. Водночас ПЗ викликає підвищений інтерес клініцистів з огляду на деякі моменти: екзокринна функція встановлюється після народження найпізніше, існує широкий спектр чинників (травми, інфекції, аліментарні, спадкові), спроможних дестабілізувати травну функцію ПЗ. Слід зазначити, що патологію

ПЗ діагностують здебільшого несвоєчасно, стан екзокринної функції не досліджують, що створює сприятливе підґрунтя до серйозних проблем у дорослих. Експерти європейського панкреатичного клубу у співпраці з угорськими дослідниками [20] акцентують увагу на тому, що протягом останніх 10–15 років рівень захворюваності на гострий панкреатит (ГП) зріс і становить 3,6–13,3 випадку на 100 тис. дітей. Зважаючи на таку статистику, ГП виходить із рубрики рідкісних захворювань, оскільки наближається до частоти в дорослих [15]. Водночас дослідники наголошують, що діагностика залишається несвоєчасною, а клінічні рекомендації щодо ведення таких хворих потребують динамічного оновлення, заснованого на доказах. Доречно пригадати, що специфічність клінічних симптомів та інформативність параклінічних досліджень є недостатніми, а тому для практичного лікаря неабияке значення має розуміння темпів становлення екзокринної функції ПЗ і те, які фактори можуть її порушити. Це допомагає запобігати патології та вчасно, цілеспрямовано її виявляти. У повсякденній діяльності лікар керується чинними нормативними документами та міжнародними рекомендаціями/консенсусами діагностики панкреатиту. З огляду на вітчизняну ситуацію з розробленням/оновленнями клінічних настанов необхідно використовувати напрацювання експертів світу. У нагоді стануть рекомендації Великої Британії [17], Американської академії педіатрії [16], Північно-Американської асоціації педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) [12], Європейського панкреатичного клубу [20] та інші [3,7,21].

Мета дослідження – проаналізувати сучасні підходи до розуміння класифікації, етіопатогенезу, принципів діагностики панкреатиту в дітей.

Підшлункова залоза відіграє важливу роль у процесах адекватного травлення і засвоєння поживних речовин, оскільки забезпечує ферментацію білків, жирів і вуглеводів. Вона має особливості формування в анте- і постнатальному періодах життя дитини. Зокрема, білки, пов'язані з панкреатичною ліпазою, наявні на 16-му тижні гестаційного віку, тоді як тригліцеридна ліпаза не виявляється в ПЗ внутрішньотробоно. У малюків можлива «фізіологічна» стеаторея в перші 3–6 місяців життя, оскільки вироблення ліпази ПЗ низьке (становить

5–10% від значень у дорослих). Аналогічно синтез амілази в дитини відсутній до 39-го тижня вагітності, а в постнатальному періоді функціонально активна кількість амілази з'являється на 2-му місяці життя [21]. Власне зростання синтезу ферментів ПЗ потребує стимулу, яким виступає їжа, що визначає в тому числі термін введення страв прикорму. Педіатрична практика володіє досвідом різних термінів введення прикорму (4,5 міс., 6 міс.), і останні рекомендації Американської академії педіатрії [16] та Всесвітньої організації алергії орієнтовані на вік дитини 4–6 місяців. Така позиція провідних медичних товариств має на меті сформувати харчову толерантність, а також сприяє збільшенню функціональної екзокринної активності ПЗ. Безумовно, дозрівання ферментів ПЗ в постнатальному періоді залежить від характеру харчування дитини протягом першого року життя. Однак відносна незрілість екзокринної функції ПЗ може зробити немовлят вразливими до ситуацій метаболічного або харчового стресу. Отже, функціональна активність ПЗ залежить від віку дитини, типу харчування (материнським молоком або молочними сумішами) у перші роки життя. Зокрема, встановлено, що в дуоденальному вмісті новонароджених дітей відсутня амілаза і ліпаза. Це є наслідком еволюційного пристосування дитини до позаутробного існування. Відсутність ферментів ПЗ у просвіті дванадцятипалої кишки свідчить про екзокринну недостатність [21,22], яка компенсується ферментами материнського молока. Завдяки достатньому вмісту амілази, ліпази в грудному молоці у малюка забезпечуються фізіологічні темпи процесів травлення та дозрівання зовнішньосекреторної функції ПЗ. За даними дослідження С.Р. Мартін та співавт. [13], тип харчування (штучне або материнським молоком) та особливості антенатального періоду розвитку мають суттєве значення для функціонального стану ПЗ. Зокрема, у недоношених дітей, які перебували на штучному вигодовуванні, спостерігалися порушення всмоктування жирів впродовж 6 і більше тижнів від народження. Натомість у малюків аналогічного віку, що отримували материнське молоко, екзокринної дисфункції не було. Вочевидь, що саме для дітей перших місяців життя з огляду на функціональні особливості діяльності ПЗ важливим є грудне вигодовування, яке сприяє природним тем-

Таблиця 1

Критерії Ренсона для прогнозування тяжкості гострого панкреатиту

Показник	Критерій
0 год	
Вік	>55 років
Кількість лейкоцитів	> 16 000 клітин/мм ³
Рівень глюкози в крові	> 11,1 ммоль/л
Лактатдегідрогеназа	>350 Од/л
Аспартатамінотрансфераза	>250 Од/л
48 год	
Гематокрит	Падіння на $\geq 10\%$
Залишковий азот крові	Збільшення на $\geq 1,8$ ммоль/л
Кальцій сироватки	<2 ммоль/л
pO ₂	<60 мм рт. ст.
Дефіцит основ	>4 МО кв/л
Секвестрація рідини	>6000 мл

Примітка: наявність від 1 до 3 критеріїв означає легкий панкреатит.

пам дозрівання травної функції ПЗ і запобігає дефіциту поживних речовин в організмі.

Ураження ПЗ (запального, травматичного, аутоімунного, метаболічного генезу) [8,10,16,26,29] супроводжується порушенням її функцій (ендо-, екзокринної), саме екзокринна недостатність визначає тяжкість порушень травлення та процесів, які залежать від нього. Згідно з міжнародними положеннями, існують такі форми панкреатиту: гострий, хронічний, а в багатьох джерелах [7,11,18,25] йдеться про гострий рецидивний панкреатит. У переважній більшості випадків у дітей діагностують один епізод ГП, що завершується одужанням. Однак в окремих випадках спостерігають повторні епізоди ГП, що трактується як гострий рецидивний панкреатит. З огляду на останнє постає питання ймовірної трансформації процесу в хронічну форму, а також стосовно того, які фактори це визначають.

Привертає увагу досвід ведення ГП у дорослих, який протягом тривалого часу адаптували до застосування в педіатрії. Зокрема, для прогнозування тяжкості перебігу панкреатиту застосовують шкалу Ренсона [5,27]. Зазначається, що шкала може застосовуватися тільки за 48 год після виникнення перших симптомів панкреатиту (табл. 1). Водночас це питання обговорювали на Міжнародному конгресі у 1992 р., а далі запропонували першу класифікаційну систему Атланта з наступним переглядом у 2012 р. Відповідно до класифікації Атланта, визначають три ступені ГП: легкий, помірний і тяжкий. У разі *легкого ступеня* ГП немає проявів органної недостатності та місцевих або системних ускладнень. *Помірно тяжкий* ГП характеризується транзиторною органною не-

достатністю (<48 год) чи супроводжується місцевими або системними ускладненнями. При *тяжкому* ГП наявність органної недостатності (>48 год). Аналогічних напрацювань стосовно оцінки тяжкості ГП у дітей немає, і згадані критерії не були апробовані. Ключовою проблемою при цьому є відсутність наукових досліджень належного рівня якості, однак потреба в цьому є цілком очевидною, попри те, що в дитячому віці превалює легкий перебіг ГП.

Місцеві ускладнення включають гостре перипанкреатичне скупчення рідини, гострий панкреонекроз і псевдокісту ПЗ. До системних ускладнень належать органна недостатність, синдром системної запальної відповіді. Щоб запідозрити *синдром системної запальної відповіді* [27], *необхідна наявність більше 2 із таких критеріїв*: пульс >90 уд/хв.; дихання >20/хв або РаСО₂<32 мм рт. ст.; температура тіла >38°C або <36°C; кількість лейкоцитів >12000 або <4000 клітин/мм³ або >10% незрілих нейтрофілів. З огляду на педіатричну практику виразність тахікардії та тахіпноє потрібно зіставляти з віковими нормами. *Органна недостатність* включає гострий респіраторний дистрес-синдром, шок і гостру ниркову недостатність.

Беручи до уваги те, що міжнародна класифікація передбачає існування такої форми, як гострий рецидивний панкреатит, слід обговорити його критерії. Під цим розуміють: наявність принаймні 2 окремих епізодів ГП, а також повне зникнення болю (інтервал без болю від 1 місяця між діагнозами ГП) або повна нормалізація рівнів сироваткових ферментів ПЗ (амілази та ліпази) до того, як буде діагностовано наступний епізод ГП, разом із повним зник-

ненням симптомів болю незалежно від певного інтервалу часу між епізодами ГП [14].

Проблема панкреатиту в педіатрії турбує не лише вітчизняних спеціалістів, вона є вкрай важливою для вивчення медичною спільнотою у світі. Зокрема, були створені робочі групи як у Європі, так і у світі. Передусім визначальним було створення консорціуму *International study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure (INSPPIRE)* для дослідження епідеміології, етіології, патогенезу, перебігу панкреатиту саме в дітей [7,15]. Адаже до того часу існувала практика адаптувати існуючі гайдлайни з панкреатиту в дорослих до педіатричної практики. Зокрема, експерти *INSPPIRE* не вважають за доцільне виділяти ступені тяжкості ГП (легкий, помірний або тяжкий). Окрім того, робоча група не вирізняє типи ГП (інтерстиціальний, набряковий панкреатит, некротичний панкреатит, інфікований панкреонекроз). Це можна пояснити оприлюдненими результатами дослідження особливостей перебігу ГП в педіатричній практиці. Зокрема, встановлено, що, на відміну від дорослих, у дітей значно менша тяжкість ГП ($p=0,018$), частота виникнення панкреонекрозу ($p=0,041$), синдрому системної запальної відповіді ($p=0,021$) [30]. Окрім того, вивчено вікові особливості, зокрема, ГП частіше зустрічається в дітей від 5 років, а от тяжкість перебігу не залежить від віку, в основному переважає легкий перебіг.

Важливим є розуміння провідних етіологічних чинників ГП у дитячому віці, оскільки вони не є ідентичними таким у дорослих пацієнтів. Викликає інтерес дослідження, виконане в Західному Китаї [30], яке вивчало поширеність, фактори ризику ГП у дітей. Зокрема, у період 2013–2019 рр. на стаціонарному лікуванні перебувало 130 пацієнтів. Колектив авторів зацентрував увагу на певних відмінностях ГП в дитячому віці. Зокрема, у 31,5% хворих причиною була патологія жовчного міхура, у 28,5% — ідіопатичний ГП. Окрім того, у 10% хворих встановлено зв'язок із гострою вірусною інфекцією, у 16,2% — із травмою, у 9,3% — із гіперліпідемією, у 4,6% — із медикаментозною терапією. З власного досвіду вважаю за доцільне зазначити, що в полі зору педіатра повинні бути гострі вірусні інфекції (епідемічний паротит, цитомегаловірус, Епштейн—Барр), на які діти частіше хворіють, на відміну від дорослих. Особливу увагу слід

приділити профілактиці травматизму, однією з частих причин травми ПЗ є падіння на кермо велосипеда.

Однак етіологічні чинники ГП у дитячому віці не є однотипними за даними різних досліджень. До прикладу: за результатами дванадцятирічного спостереження серед дітей США ($n=125$) [19], домінуючими причинами ГП були проблеми жовчних шляхів (36,2%) і вживання наркотиків (25,6%). У дітей, хворих на ГП, які проживали в Індії, причинами здебільшого були травми (21%) і біліарна патологія (10%) [22]. За одними з останніх даних, отриманих у дослідженні в США ($n=115$), структура етіологічних чинників представлена ідіопатичними (31%) і впливом медикаментів (23%) [25]. Зрозуміло, що етіологічні чинники ГП залежать не лише від місця проживання (визначає — харчові уподобання, поширеність інфекційних захворювань, рівень санітарної культури, рівень надання медичної допомоги тощо), але й від зміни досліджуваних медико-соціальних параметрів. Однак більшість дослідників відмічають суттєві відмінності причин ГП у дітей, на відміну від дорослих, у яких поширеним є алкогольний панкреатит, що і обумовлює часто ускладнений перебіг (панкреонекроз) і високий рівень летальності [27]. Низький рівень летальності при панкреатиті в дітей водночас пояснюється саме відсутністю зв'язку із вживанням алкоголю та легким перебігом. Зважаючи на сучасні «вподобання» молоді, не слід недооцінювати можливий вплив алкогольних і слабоалкогольних напоїв на ПЗ.

Аналіз клінічного перебігу першого епізоду ГП у дітей з'ясував, що вік, чоловіча стать, панкреонекроз і вищий індекс маси тіла були пов'язані з формуванням рецидивного перебігу. Проте слід брати до уваги можливі анатомічні аномалії жовчних шляхів, гіперліпідемію та генетичні фактори [2,8,9,25]. Водночас жіноча стать, гіпертригліцеридемія та первинний ГП із панкреонекрозом, тяжкість первинного ГП суттєво корелювали з частотою гострого рецидивного панкреатиту. Попри це зв'язок між рецидивами ГП і статтю потребує подальшого вивчення, оскільки ця позиція залишається предметом дискусії. Однак те, що захворювання жовчних шляхів, гіперліпідемія з більшою частотою зустрічаються саме в жінок, цілком можливий їхній вплив у формуванні подальших рецидивів ГП [7,27].

Таблиця 2

Перелік препаратів, що викликають медикаментозно-індукований гострий панкреатит

I а клас	I б клас	II клас	III клас	IV клас
α-метилдопа Азодисаліцилат Конопля Карбімазол Кодеїн Цитозин Арабінозид Еналаприл Фуросемід Ізоніазид Мезаламін Метронідазол Сульфаметоксазол Тетрациклін Вальпроева кислота	Пелфінавір Омепразол Премарин Тримето-примсульфа- фа-метазол		Ірбесартан Кеторолак Лізиноприл Металазон Міноциклін Напроксен Преднізон Преднізолон	Дифеноксилат Доксорубоміцин Етакринова кислота Фамцикловір 5-фторурацил Інтерлейкін-2 Кетопрофен Ловастатин Мефенамінова кислота Нітрофурантоїн Пеніцилін Рокситроміцин Стрихнін Такролімус Вінкристин

Примітки: препарати: **I а класу** — принаймні 1 звіт про випадок із позитивним повторним викликом, включаючи всі інші причини; **I б класу** — принаймні 1 звіт про випадок із повторним позитивним оскарженням, однак інші причини не були виключені; **II класу** — принаймні 4 випадки в літературі; **III класу** — принаймні 2 випадки в літературі, немає постійної затримки серед випадків, без повторного виклику; **IV класу** — звіт про 1 випадок, опублікований у медичній літературі, без повторного оскарження, препарати не входять до описаних раніше класів.

Звісно, питання щодо безпечності застосування медикаментів з огляду на ймовірне ураження ПЗ є складним і потребує ретельного вивчення. Медикаментозно-індукований панкреатит зустрічається доволі рідко ($\approx 5\%$), однак про нього не слід забувати [27,28]. Складність верифікувати цей вид панкреатиту полягає в тому, що симптоматика з'являється в дуже широкому діапазоні часу (від декількох днів/тижнів до декількох місяців). Однак, за даними звітів досліджень, виділяють класи препаратів, що мають різну частоту розвитку панкреатиту (табл. 2). При цьому і механізми виникнення будуть різними: пряма токсична дія (сульфаніламід, діуретики), накопичення токсичного метаболіту (тетрациклін, пентамідин, вальпроева кислота), внутрішньосудинний тромбоз (естрогени), ішемія (діуретики, азатіоприн) та інші.

Серед рідкісних причин ГП у дітей виділяють гіперкальціємію, біліарний сладж, мікролітіаз; анатомічні аномалії ПЗ (кільцеподібна, ампулярні дивертикули, інше); обструкцію жовчного міхура [3,6,11]; а також вплив тютюну [4], наркотичних засобів [28]; зв'язок із васкулітами (системний червоний вовчак, вузликовий периартеріт); з інфекційними збудниками [27]. Окрім вищезгаданих вірусів, ідеться про роль мікоплазми, сальмонели, лептоспор, леґіонел, грибів, окремих паразитів (аскариди, токсоплазми, криптоспоридії), а також ВІЛ/СНІДу.

Викликають особливу зацікавленість результати досліджень щодо ролі генетичної компоненти в значній частині випадків гострого рецидивного та хронічного панкреатиту в дитинстві [1,2,9]. Попри те, що реалізація генетичних

передумов у випадку ГП, включаючи перший напад, недостатньо вивчена, є інформація, що має цінне клінічне значення. Встановлено, що обтяжений сімейний анамнез панкреатиту пов'язаний з раннім початком захворювання [1]. Серед визначальних факторів рецидивів ГП експерти [27] відмічають саме генетичні. Йдеться про окремі мутації генів (PRSS, SPINK₁, CFTR, CTSC₁₃), які визначають рецидиви ГП та високу трансформацію у хронічний панкреатит (табл. 3). Викликає підвищений інтерес практика у світі щодо ГП у молодих людей (до 35 років) або з сімейним обтяженим анамнезом. Цим пацієнтам проводять генетичне тестування з метою підтвердити спадковий панкреатит. Така діагностика дає змогу застосувати персоналізований підхід у веденні пацієнта. На жаль, у сучасних умовах ми не маємо таких можливостей, однак у цьому майбутнє.

Отже, спектр етіологічних факторів ГП в дитячому віці є достатньо представницьким, що утруднює ідентифікацію в кожному конкретному випадку, при цьому вбачається перевага саме масштабних досліджень і тривалого катамнестичного спостереження. Необхідність такого аналізу обумовлена існуючими відмінностями причинних факторів у дорослих та дітей, що може стати підґрунтям до формування профілактичної програми.

На сучасному етапі узгоджені діагностичні критерії панкреатиту (табл. 4), які передбачають наявність провідного клінічного синдрому (больового), а також результати визначення активності ферментів у крові і візуалізації ПЗ. Слід зауважити, що патологія ПЗ може ви-

Таблиця 3

Чинники ризику хронічного або гострого рецидивного панкреатиту в дітей

Чинник	Частота (%)	Країна, у якій виконані дослідження
Генетичний		
Будь-яка мутація	61	США, Канада, Ізраїль
	39	Японія
PRSS	33	США, Канада, Ізраїль
	15	Японія
SPINK ₁	20	США, Канада, Ізраїль
	18	Японія
CFTR	28	США, Канада, Ізраїль
CTRC	7	США, Канада, Ізраїль
	2	Японія
CPA ₁	2–4	Японія
	1–3	Європа
Обструктивний біліарний		
Будь-який обструктивний фактор	33	США, Канада, Ізраїль
Токсико-метаболический		
Будь-який токсико-метаболический фактор	21	США, Канада, Ізраїль
Гперліпідемія	6	США, Канада, Ізраїль
Ліки (метронідазол, меркаптопурин, ізоніазид)	12	США, Канада, Ізраїль
Інші токсико-метаболическі фактори	9	США, Канада, Ізраїль
Аутоімунні	14	США, Канада, Ізраїль

Таблиця 4

Діагностичні критерії панкреатиту в дитячому віці

Форма	Клінічне визначення
Гострий панкреатит	Діагностують за наявності двох із таких критеріїв: – біль у животі, що локалізується особливо в епігастральній ділянці, з гострим початком; – активність амілази і/або ліпази в сироватці крові, що найменше в 3 рази перевищує верхню межу норми; – результати візуалізації, характерні або сумісні з ГП (за допомогою ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії з контрастуванням, магнітно-резонансної томографії)
Гострий рецидивний панкреатит	Діагностують за наявності принаймні двох епізодів ГП, а також за: – повного зникнення болю (інтервал без болю більше 1 місяця між епізодами ГП) або – повної нормалізації рівня ферментів (амілази, ліпази) у сироватці крові до діагностування наступного епізоду ГП разом із повним зникненням больових симптомів, незалежно від певного інтервалу часу між епізодами ГП
Хронічний панкреатит	Діагностують за наявності принаймні одного з таких трьох критеріїв: – біль у животі, що відповідає походженням ПЗ, і результати візуалізації вказують на хронічне ураження ПЗ; – докази зовнішньосекреторної недостатності ПЗ і відповідні результати візуалізації ПЗ; – докази ендокринної недостатності ПЗ і відповідні результати візуалізації ПЗ; або хірургічний зразок, або результати біопсії ПЗ, що показує гістопатологічні ознаки, сумісні з хронічним панкреатитом

никати в будь-якому віці, а це визначає спроможність або неспроможність дитини описати власні відчуття. Саме тому так важлива цілеспрямованість лікаря в уточненні скарг, даних анамнезу та об'єктивного обстеження. Початок захворювання гострий, маніфестує сильним болем у животі, з локалізацією в епігастрії та лівому підребер'ї (за біліарного походження може турбувати біль у правому підребер'ї), постійного характеру. Больовий синдром при ГП відзначається певними особливостями залежно від етіології. У разі панкреатиту, що виникає на тлі жовчнокам'яної хвороби, біль ви-

никає і наростає швидко, досягаючи максимальної інтенсивності за 10–20 хв і локалізується в правому підребер'ї. Натомість у разі метаболічних або спадкових варіантів ГП біль не має чіткої локалізації, мало інтенсивний. Біль може утримуватися від кількох годин до діб і бути частково полегшений. Діти відмічали посилення болю під час рухів і деяке полегшення в положенні лежачи (поза ембріона). Слід зазначити, що в дитячому віці рідко буває оперізуючий характер болю. Окрім того, інтенсивність болю не корелює з тяжкістю ГП. Важливими супроводжуючими симптомами є

блювання і нудота, які наявні в більшості хворих (до 70–80% випадків); при цьому блювання не приносить полегшення, може спричинити зневоднення, порушення електролітного балансу, виникнення метаболічного алкалозу. Згадана вище симптоматика обумовлює суттєве зниження апетиту в дитини (до анорексії), а інтенсивність нудоти/блювання може зростати навіть на запах їжі.

Відповідні дані ураження ПЗ, за даними візуалізації, представлені змінами протоки (неправильний контур головної панкреатичної протоки або її корінців; внутрішньопроктової дефекти наповнення; конкременти, звуження або розширення та зміни паренхіми (генералізоване або локальне розширення, неправильний контур), порожнини, кальцинати, неоднорідна ехоструктура.

Функціональний стан ПЗ оцінюють методом визначення фекальної еластази-1 (екзокринна функція), глюкози натще серце ($\geq 7,0$ ммоль/л) або за 2 год після навантаження глюкозою ($\geq 11,1$ ммоль/л) (ендокринна функція).

Отже, діагноз панкреатиту ґрунтується на зіставленні клінічних симптомів і результатів додаткових методів дослідження. Суттєві труднощі діагностики ГП існують у немовлят, що акцентує увагу лікаря на диференціації клінічної картини та результатів параклінічних методів дослідження. Принагідно слід зауважити, що виникнення або загострення запального процесу в ПЗ зумовлює порушення функцій залози. Першочергово оцінюють вміст сироваткових амілази і ліпази, які зазвичай підвищуються на ранній стадії ГП; та можливе визначення вмісту трипсиногену в сечі. Щодо їхньої діагностичної цінності, то при ГП ліпаза підвищується в сироватці крові в перші 6 год від моменту появи клінічних симптомів. Надалі її рівень прогресуюче зростає протягом 24–30 год та утримується підвищеною тривало (більше 1 тижня) [5,6,27]. Цінні дані щодо інформативності та специфічності лабораторних маркерів ураження ПЗ містить Кокранівський огляд, що узагальнює 10 досліджень (охоплює 5056 пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з гострим болем у животі) [23]. Встановлено чутливість і специфічність визначення активності ферментів ПЗ для діагностики ГП. Зокрема: чутливість на момент госпіталізації — 72% для амілази сироватки крові (95% ДІ: 59–82) і 79% для сироваткової ліпази (95% ДІ: 54–92), виходячи з прийнятого

діагностичного порогу (>3 рази вище за верхню межу норми). Специфічність на момент госпіталізації — 93% для амілази (95% ДІ: 66–99) і 89% для ліпази (95% ДІ: 46–99), виходячи з прийнятого діагностичного порогу для ГП (>3 рази вище за верхню межу норми). Визначення трипсиногену-2 у сечі (порогове значення — 50 нг/мл) має подібну чутливість — 72% (95% ДІ: 0,56–0,84) та специфічність — 90% (95% ДІ: 0,85–0,93). Визначення рівня ліпази в сироватці має достатню чутливість (87–100%) і специфічність (95–100%) при ГП. Зважаючи на тривалу високу активність ліпази, її залежність від етіологічного чинника панкреатиту, визначають деякі переваги в діагностичному алгоритмі, на відміну від амілази. Остання за результатами визначення в крові вміщує ферменти не лише ПЗ, але й ізомер, який синтезується слинними залозами. Переваги ліпази, як лабораторного маркера ГП ще й у тому, що підвищений її рівень спостерігається до 2 тижнів з моменту появи перших симптомів [23]. Натомість високий вміст амілази утримується до 5 діб. Динамічне зростання сироваткової амілази більш виразне, аніж ліпази; водночас може швидко знижуватися до норми вже в першу добу появи клінічних симптомів. Однак навіть за типової клінічної картини ГП рівень амілази/ліпази може бути фізіологічним приблизно у 25% пацієнтів. У практичній діяльності лікар нерідко зустрічається з випадками ГП, який супроводжується нормальними рівнями амілази/ліпази [5,6], і тут працює правило: «ми не лікуємо аналізи — ми лікуємо хвору дитину». Тобто слід зіставити клінічну симптоматику в дитини та результати додаткових методів дослідження, у т.ч. інструментальних. Проте нерідко визначаються високі рівні амілази/ліпази крові, а типової симптоматики ГП немає. Поглиблений аналіз відповідності клінічної симптоматики у хворих даним істотної гіперферментемії з'ясував, що приблизно у чверті людей з ГП не вдається його діагностувати за допомогою згаданих тестів (сироваткові амілаза, ліпаза, трипсиноген-2 сечі), а в 1 із 10 пацієнтів без ГП за допомогою цих тестів панкреатит може бути помилково діагностованим [23]. Дійсно, у клініці такі ситуації зустрічаються, тому слід брати до уваги, що значна кількість хірургічної патології (гострий апендицит, кишкова непрохідність, холецистит, загострення виразкової хвороби), ниркова недостатність, захворювання слинних залоз су-

проводжуються високим рівнем амілази; підвищення сироваткової ліпази можливе водночас при великій кількості ургентних хірургічних ситуацій (перфоративна або пенетруюча пептична виразка, апендицит, холецистит, непрохідність або перфорація кишечника), патології травної системи (запальні захворювання кишечника, печінки; целіакія), нирковій недостатності, цукровому діабеті, опіковій хворобі, онкологічній патології, у т.ч. ПЗ, вірусному гепатиті С, інфікуванні вірусом імунодефіциту людини; після проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії та інші [27]. Очевидними є труднощі у верифікації результатів визначення рівнів окремих ферментів ПЗ у сироватці крові, а тому вкотре слід наголосити на ретельному клінічному дослідженні пацієнта.

Повертаючись до цінності інших лабораторних тестів, слід зауважити, що додаткову інформацію має загальний аналіз крові: лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво. Показники периферичної крові не містять специфічної інформації для ураження ПЗ, але допомагають лікареві не упустити синдром системної запальної відповіді (лейкоцити — $>12 \times 10^9/\text{л}$ або $<4 \times 10^9/\text{л}$) та запідозрити тяжкий/несприятливий перебіг (гематокрит — $>44\%$). Підвищення гематокриту свідчить про зневоднення та є сигналом тривоги щодо ймовірного ризику некротизуючого панкреатиту. Наступним маркером тяжкості ГП є С-реактивний білок, його суттєве підвищення свідчить на користь тяжкого ускладненого перебігу, але не є визначальним. Додатковим маркером тяжкості перебігу деякі дослідники вважають рівень прокальцитоніну крові, однак і ця позиція викликає дискусію. Наступними додатковими маркерами тяжкості ГП розглядають рівень креатиніну ($<2 \text{ мг/дл}$) і сечовини ($>7,14 \text{ ммоль/л}$), що підтверджують наявну дегідратацію/гіповолемію; відстеження їхніх значень у динаміці допомагає комплексно оцінити тяжкість патології [27]. Комплекс лабораторних досліджень може бути розширений з огляду на прогнозований етіологічний чинник. До прикладу, навіть у дорослих високий рівень тригліцеридів ($>11,3 \text{ ммоль/л}$) рідко є причиною ГП (1–4%), однак виявлення каменів у жовчному міхурі обумовлює потребу цього визначення. Аналогічно підвищені рівні печінкових трансаміназ вказують на біліарний панкреатит.

Стосовно інструментальних методів дослідження, то першочергово усім пацієнтам із пі-

дозрою на ГП проводять ультразвукову діагностику черевної порожнини (скринінгове дослідження). Нерідко в ході спостереження за пацієнтом не вдається з'ясувати етіологію панкреатиту. У разі ізольованого епізоду ідіопатичного ГП у дорослих проводять ендоскопічну ультразвукову діагностику. Вона спроможна виявити мікролітіаз у жовчному міхурі або жовчній протоці, оцінити наявність аномалій протоки ПЗ, невеликих пухлин. У доступній медичній літературі вдалося віднайти обмежені дані про застосування цього методу в педіатрії, які більшою мірою є на етапі розроблення показань до його використання [21]. Зокрема, йдеться про те, що ендоскопічне тестування функції ПЗ, що є одним із небагатьох методів прямої діагностики екзокринної недостатності, перебуває на стадії вивчення. Фахівці комітету з ПЗ Північноамериканського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування [12] визначають переваги, показання та обмеження до ендоскопічної ультразвукової діагностики ПЗ, при цьому зазначають, що є чимало положень, які залишаються на етапі порівняльного аналізу. Вбачається доцільним застосування цього дослідження в дітей з гострим рецидивним панкреатитом або в разі, коли питання торкається хронічного панкреатиту. Однак чітко окреслених положень у протоколах стосовно педіатричної практики немає. А от визначення активності фекальної еластази-1 є доступним у клінічній практиці маркером та дає підстави верифікувати ступінь тяжкості екзокринної недостатності [6,10,24].

Торкаючись питання методів візуалізації ПЗ у дитячому віці, що також відносяться до критеріїв ГП (табл. 4), не можливо обминути їхню діагностичну цінність. Комп'ютерна томографія з контрастуванням має вузький перелік протипоказань до проведення (ниркова недостатність, алергія на контраст), однак дитина зазнає суттєвого рентгенівського опромінення і потребує загального знеболювання. За потреби охарактеризувати певні морфологічні особливості ПЗ, зокрема, збільшення дифузне або окремих частин (голова, тіло, хвіст), неправильний контур ПЗ з облітерацією перипанкреатичної клітковини, некрозу, псевдокісти, рекомендують застосовувати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію.

Висновки

Проблема ГП у дітей набула особливого значення, оскільки, попри переважання легких

форм, відносно сприятливий перебіг, реєструється зростання рівня захворюваності. Більшість експертів у світі єдині в підходах до розуміння патогенетичних механізмів ГП і зазначають про необхідність напрацювання стандартів саме для педіатричної практики. Клінічний досвід показує, що попередній досвід адаптувати гайдлайни панкреатиту в дорослих до застосування в дитячій гастроентерології був не обґрунтованим з огляду на низку факторів. Провідні етіологічні

чинники панкреатиту в дитячому віці та клінічна картина мають особливості, на відміну від дорослих. Існує потреба проведення масштабних досліджень належного рівня доказовості, створення реєстру (або бази даних), наприклад для Європейського регіону, щоб обґрунтувати стандарти діагностики та ведення ГП у дітей, а також підготувати профілактичні програми.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA et al. (2018). Management of acute pancreatitis in the pediatric population: a clinical report from the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition pancreas committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66 (1): 159–176. doi: 10.1097/MPG.0000000000001715.
2. Abu-El-Haija M, Valencia CA, Hornung L et al. (2019). Genetic variants in acute, acute recurrent and chronic pancreatitis affect the progression of disease in children. *Pancreatol.* 19 (4): 535. doi: 10.1016/j.pan.2019.05.001.
3. Alabdulkareem A, Almahmoud T, Al-Tahan H et al. (2018). Etiology and clinical characteristics of pediatric acute pancreatitis in Saudi Arabia: a 20-year experience from a single tertiary center. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 5 (1): 13–17. doi: 10.1016/j.ijpam.2018.01.001.
4. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T et al. (2019). Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatol.* 19: 1009–1022. doi: 10.1016/j.pan.2019.09.004.
5. Banadyga A, Banadyha N, Banadyga S. (2010). Early diagnosis and prevention of complications of acute pancreatitis. *Journal of Education, Health and Sport Journal of Education, Health and Sport.* 10 (2): 74–78. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.010>.
6. Banadyha NV. (2008). Diagnosis of secondary disorders of the exocrine function of the pancreas in children. *Sovremennaya pediatriya.* 4 (21): 92–94. [Банадыга НВ. (2008). Діагностика вторинних порушень екзокринної функції підшлункової залози у дітей. *Современная педиатрия.* 4 (21): 92–94].
7. Gariery CE, Heyman MB, Lowe ME et al. (2017). Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64 (1): 95–103. doi: 10.1097/MPG.0000000000001446.
8. Grzybowska-Chlebowczyk U, Jasielska M, Flak-Wancerz A et al. (2018). Acute pancreatitis in children. *Prz Gastroenterol.* 13 (1): 69–75. doi: 10.5114/pg.2017.70470.
9. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F et al. (2017). An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTRC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 112: 1320–1329. doi: 10.1038/ajg.2017.106.
10. Khan A, Vege SS, Vikas Dudeja V et al. (2022). Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatol.* 22 (1): 168–172. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.005.
11. Kumar S, Ooi CY, Werlin S et al. (2016). Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA Pediatr.* 170: 562.
12. Lin TK, Troendle DM, Wallihan DB et al. (2017). Specialized Imaging and Procedures in Pediatric Pancreatology: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Clinical Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64 (3): 472–484. doi: 10.1097/MPG.0000000000001371.
13. Martin CR, Cheesman A, Brown J et al. (2016). Factors determining optimal fatty acid absorption in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 62: 130–136. doi: 10.1097/MPG.0000000000000934.
14. Morinville VD, Husain SZ, Bai H et al. (2021). Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 55 (3): 261–265. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824f1516.
15. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M et al. (2014). Design and implementation of INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59 (3): 360–364. doi: 10.1097/MPG.0000000000000417.
16. Nguyen THL, Yeung KA, Pugmire B, Gugig R. (2020). Pancreatitis. *Pediatr Rev.* 41 (10): 511–521. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0252>. URL: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/41/10/511/35346/Pancreatitis?redirectedFrom=fulltext>.
17. NICE (2018). Guidelines: Pancreatitis. Published Sept 2018. URL: <https://www.bsg.org.uk/clinical-resource/nice-guidelines-pancreatitis/>.
18. Pant C, Sferra TJ, Lee BR. (2016). Acute recurrent pancreatitis in children: a study from the pediatric health information system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 62 (3): 450–452. doi: 10.1097/MPG.0000000000001058.
19. Park A, Latif SU, Shah AU et al. (2009). Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 49 (3): 316–322. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818d7db3.
20. Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S et al. (2018, Mar). EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatol.* 18 (2): 146–160. doi: 10.1016/j.pan.2018.01.001.
21. Patel N, Sellers ZM, Grover A et al. (2021). Endoscopic Pancreatic Function Testing (ePFT) in Children: A Position Paper From the NASPGHAN Pancreas Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 72; 1: 144–150. doi: 10.1097/MPG.0000000000002931.

22. Poddar U, Yachha SK, Borkar V. (2017). A report of 320 cases of childhood pancreatitis: increasing incidence, etiologic categorization, dynamics, severity assessment, and outcome. *Pancreas*. 46 (1): 110–115. doi: 10.1097/MPA.0000000000000733.
23. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O et al. (2017, Apr 21). Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 (4): CD012010. doi: 10.1002/14651858.CD012010.pub2.
24. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. (2017). Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency — Breaking the myths. *BMC Medicine*. 15: 29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
25. Sweeny KF, Lin TK, Nathan JD et al. (2019). Rapid progression of acute pancreatitis to acute recurrent pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 68 (1): 104–109. doi: 10.1097/MPG.0000000000002145.
26. Uc A, Husain SZ. (2019). Pancreatitis in children. *Gastroenterology*. 156 (7): 1969–1978. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.043.
27. Vege SS. (2022). Etiology of acute pancreatitis. UpToDate Apr 27, 2022. URL: https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis?source=mostViewed_widget#H12.
28. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F et al. (2020). Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 15: e0231883. doi: 10.1371/journal.pone.0231883.
29. Xu T, Liu J, Liu J et al. (2017). Relation between metabolic syndrome and body compositions among Chinese adolescents and adults from a large-scale population survey. *BMC Public Health*. 17: 1. doi: 10.1186/s12889-017-4238-3.
30. Zhong R, Tan S, Peng Y et al. (2021). Clinical characteristics of acute pancreatitis in children: a single-center experience in Western China. *BMC Gastroenterology*. 21: 116. doi: 10.1186/s12876-021-01706-8.

Відомості про авторів:

Банадига Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.346.2.1-002-053.31

В.С. Коноплицький, К.І. Сліпчук, Ю.Є. Коробко
Гострий апендицит у новонароджених
(огляд літератури та власне спостереження)

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 108-112; doi 10.15574/PP.2023.93.108

For citation: Konoplitskiy VS, Slipchuk KI, Korobko YuYe. (2023). Acute appendicitis in newborns (literature review and own data). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 108-112. doi: 10.15574/PP.2023.93.108.

Найчастіше гострий апендицит трапляється в недоношених дітей. Летальність від неонатального гострого апендициту у 2000 р. становила 25–28%. Найчастіше причиною запалення апендикса в новонароджених є локальна форма некротичного ентероколіту.

Мета — надати сучасну інформацію та ознайомити широке коло фахівців медичної галузі з актуальними питаннями діагностики та лікування гострого апендициту у новонароджених.

Гострий апендицит в новонароджених має подібний перебіг до некротичного ентероколіту. Проте слід зазначити, що лікувальна тактика при цих захворюваннях різниться. Некротичний ентероколіт за відсутності перфорації та перитоніту лікується консервативними методами, при апендициті ж лікування хірургічне у всіх випадках.

Ультразвукова діагностика має перевагу над комп'ютерною томографією, оскільки не чинить променевого навантаження на новонародженого, тому рекомендується як перша лінія діагностики серед інших методів візуалізації.

У разі перфорації відростка важливим методом є оглядова рентгенографія та пошук вільного газу в черевній порожнині (52% перфорацій відростка візуалізуються при оглядовій рентгенографії).

Висновки. У зв'язку з рідкою зустрічальністю гострого апендициту серед новонароджених може зменшуватися настороженість лікарів щодо цієї патології, яка часто викликає вагомі зміни в організмі дитини та спричиняє септичні стани у зв'язку зі стрімким поширенням запального процесу внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей новонароджених. Швидкість діагностики та надання медичної допомоги, правильне визначення тактики лікування прямо пропорційно зменшує частоту та ступінь вираженості післяопераційних ускладнень, у тому числі гнійно-запальних захворювань черевної порожнини та черевної стінки, а також спайкової хвороби і спайкової кишкової непрохідності в першу чергу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: апендицит, перитоніт, некротичний ентероколіт новонароджених, новонароджені, неонатальна хірургія.

Acute appendicitis in newborns (literature review and own data)

V.S. Konoplitskiy, K.I. Slipchuk, Yu.Ye. Korobko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Most often, acute appendicitis occurs in premature babies. The mortality rate from neonatal acute appendicitis in 2000 was 25–28%. Most often, the cause of inflammation of the appendix in newborns is a local form of necrotizing enterocolitis.

Purpose — is to provide up-to-date information and to familiarise a wide range of medical professionals with the current issues of diagnosis and treatment of acute appendicitis in newborns.

Acute appendicitis in newborns has a similar course to necrotizing enterocolitis. However, it should be noted that treatment tactics for these diseases are different. Necrotic enterocolitis in the absence of perforation and peritonitis is treated with conservative methods, while appendicitis is treated surgically in all cases.

Ultrasound diagnosis has an advantage over computed tomography because it does not have a radiation burden on the newborn, so it is recommended as the first line of diagnosis among other imaging methods.

In the case of appendage perforation, an important method is inspection radiography and the search for free gas in the abdominal cavity (52% of appendage perforations are visualized by inspection roentgenography). Conclusions. Due to the rare occurrence of acute appendicitis among newborns, doctors may be less wary of this pathology, which often causes significant changes in the child's body and is a frequent cause of septic conditions due to the rapid spread of the inflammatory process due to the anatomical and physiological characteristics of newborns. The speed of diagnosis and medical care, the correct determination of treatment tactics directly reduces the frequency and severity of postoperative complications, including purulent inflammatory diseases of the abdominal cavity and abdominal wall, as well as adhesive disease and adhesive intestinal obstruction in the first place.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: appendicitis, peritonitis, necrotizing enterocolitis of newborns, newborns, neonatal surgery.

Актуальність

Частота гострого апендициту в новонароджених становить 0,04–0,2%. Найчастіше гострий апендицит трапляється в недоношених дітей. Летальність від неонатального гострого апендициту у 2000 р. становила 25–28% [9,10,13]. За даними різних авторів, які вивчали проблему гострого апендициту в новонароджених, кількість випадків неонатального апендициту та ентероколітів значно вища в недоношених дітей. Слід пам'ятати,

що це також може бути пов'язано з підвищенням якості інтенсивної терапії новонароджених у світі, що, своєю чергою, підвищує рівень виживаності серед новонароджених [15].

Мета дослідження — надати сучасну інформацію та ознайомити широке коло фахівців медичної галузі з актуальними питаннями діагностики та лікування гострого апендициту в новонароджених.

Анатомо-морфологічні особливості. У дітей старшої вікової групи апендикс має у своєму

складі велику кількість лімфоїдної тканини. У термін до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку апендикс практично не містить лімфоїдних острівців. У цей період розпочинається лише колонізація внутрішньої вистилки відростка лімфоцитами. У періоді 17–31 тижень розпочинається інтенсивний розвиток лімфоїдної тканини. Основний процес формування лімфоїдної тканини у відростку завершується ближче до 40-го тижня внутрішньоутробного розвитку, коли кількість лімфатичних вузликів у відростку наближається до 70. Гострий апендицит у новонароджених є рідкісною патологією порівняно з дітьми старшої вікової групи. Апендикс має широку основу, недорозвинутий апендикулярний клапан, невелику довжину, відсутність згинів, «м'яку» їжу, переважаюче горизонтальне положення [2,12]. Також слід зазначити, що швидкість поширення запалення в черевній порожнині вища в новонароджених порівняно з дітьми старшої вікової групи, що пов'язано з відносно малими розмірами черевної порожнини, недорозвиненими, короткими пасмами чіпця [11].

Етіологія та фактори ризику гострого апендициту в новонароджених. У гендерному розподілі, за даними літератури, апендицит у новонароджених частіше трапляється в хлопчиків, ніж у дівчат, — у співвідношенні 3:1 [1,14]. Найчастіше причиною запалення апендикса в новонароджених є локальна форма некротичного ентероколіту. Гострий апендицит у новонароджених має подібний перебіг із некротичним ентероколітом. Проте слід зазначити, що лікувальна тактика при цих захворюваннях різниться. Некротичний ентероколіт за відсутності перфорації та перитоніту лікується консервативними методами, при апендициті ж лікування хірургічне у всіх випадках. Надзвичайно рідкісною причиною гострого апендициту можуть бути сторонні тіла, здавлення відростка ззовні тяжами очеревини при незавершеному повороті, защемлення у складі пахової грижі (грижа Аміанда) [2,3,13]. Також слід зазначити, що факторами ризику запалення апендикса є муківісцидоз, хвороба Гіршпрунга, ентероколіт, закрепи, меконіальний ілеус [4]. Ще більш рідкісними випадками щодо неонатального апендициту є пренатальний апендицит, гіпоксичні стани матері, особливо прееклампсія та еклампсія, недоношеність [6,7,18].

Клінічна картина. Зазвичай унаслідок складнощів діагностики рідко вдається діагностувати

гострий апендицит у новонародженого до операції. У новонароджених дітей апендицит досить швидко переходить у деструктивну стадію, тому на перший план виходять ознаки інтоксикації — підвищення температури тіла до фебрильних значень, незважаючи на в'язлу температурну реакцію в такому віці, багатократне блювання (стаз), рідкі випорожнення (часто з домішками крові та слизу) або, навпаки, затримка відходження газів і випорожнень, загальний неспокій унаслідок болювого синдрому, відмова від їжі. У локальному статусі відмічається здуття живота та асиметрія, дефанс м'язів передньої черевної стінки, який важко виявити внаслідок загального неспокою дитини, набряк і гіперемія передньої черевної стінки, пахових зон, ділянки зовнішніх статевих органів, також можливе об'ємне утворення в черевній порожнині в разі апендикулярного абсцесу [16,17,19].

Слід зазначити, що у випадку грижі Аміанда клінічна картина більш розтягнена в часі. Незважаючи на наявність гострого апендициту, дитина не має виражених ознак інтоксикації, не відмовляється від їжі, не має блювання, значного підвищення температури тіла протягом тривалого періоду. Як свідчать автори досліджень, швидкість перфорації апендикса не залежить від того, чи знаходиться апендикс у грижовому мішку, чи у вільній черевній порожнині. Проте локалізація процесу в грижовому мішку все ж таки впливає на загальний стан пацієнта. У літературі описано випадки формування апендикулярної або сліпокишкової нориці, що відкривалась на шкіру в паховій ділянці або калитки в разі відтягнутого оперативного втручання з приводу гострого апендициту [15].

Інструментальні та лабораторні методи обстеження. У таких складних клінічних випадках може стати в нагоді застосування додаткових методів дослідження. У літературі описано клінічний випадок, де ультразвукова діагностика спрямувала тактичні ходи лікарів. У дитини, в якій була сумнівна клініка, під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено аперистальтичну структуру в правій здухвинній ділянці з нечітким контуром, навколо якої локалізувалися кишкові петлі з набряклими стінками (ехоознаки деструктивного апендициту) [13]. Ультразвукова діагностика має перевагу над комп'ютерною томографією, оскільки не чинить променевого навантаження на новонародженого, тому рекомендується як перша лінія діагностики

серед інших методів візуалізації. Крім ультразвукової діагностики, важливим показником запального процесу залишається загальний аналіз крові (лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво) [8]. Не менш вагомим показником запального процесу є рівень С-реактивного протеїну [3]. Проте ці методи дослідження не являються специфічними для гострого апендициту, а можуть бути підвищеними при будь-якому іншому запальному процесі.

У разі перфорації відростка важливим методом є оглядова рентгенографія та пошук вільного газу в черевній порожнині (52% перфорацій відростка візуалізуються під час оглядової рентгенографії) [14].

Після проведеної діагностики часто бракує інформації для встановлення остаточного діагнозу, тому в складних ситуаціях неможливо виключити діагноз гострого апендициту, автори вважають за доцільне проводити діагностичну лапароскопію, яка може бути конвертована в лапароскопічне оперативне втручання [5].

З метою наочної демонстрації вищевикладеного матеріалу наведено клінічний випадок новонародженої дитини із гострим апендицитом.

Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка Д., МКСХ № 12188, у період 10 годин після народження доставлена до відділення інтенсивної терапії новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з пологового відділення однієї з районної лікарні з ознаками кишкової непрохідності: періодичний загальний неспокій дитини, на момент огляду дитині встановлено назогастральний зонд — виявлено виділення зеленого кольору вмісту у великій кількості. Дитина народжена від IV вагітності, II пологів (попередні дві вагітності — штучні аборти), мала 7 балів за шкалою Апгар, 30 балів за Ballard при народженні. Матір, з її слів, на 16-му тижні вагітності перехворіла на пієлонефрит. Виконано експрес-тест на ВІЛ: позитивний у матері.

У пологовому будинку виконано лабораторні обстеження (загальний аналіз крові, час згортання, глюкоза крові, біохімічне дослідження крові з електролітами): без патологічних змін. Проведено інфузійну терапію, 10% розчин кальцію глюконат, 25% розчин магnezії

сульфату. Розпочато антиретровірусну терапію (препаратами: «Ламівудин» 4мг/кг, «Зидовудин» 2 мг/кг внутрішньовенно струминно, «Аміцил», «Ампісульбін» внутрішньовенно струминно).

За результатами об'єктивного обстеження: яскраво виражена судинна сітка в ділянці тулуба, живіт значно збільшений у розмірі, права половина живота відстає в акті дихання, при поверхневій та глибокій пальпації — біль по всій поверхні живота, дефанс м'язів передньої черевної стінки більше в нижніх відділах, у нижніх відділах — набряк та незначна гіперемія передньої черевної стінки, симптоми подразнення очеревини позитивні (Щоткіна–Блумберга, перкусія за Шурінком болюча, симптом Воскресенського позитивний). Перистальтика різко ослаблена над усіма відділами черевної порожнини.

Виконано ультразвукове дослідження головного мозку, серця, органів черевної порожнини, нирок, легень і плевральних порожнин: печінка збільшена в розмірі (+2,5 см), однорідна, ехогенність підвищена, паренхіма ущільнена. Жовчний міхур правильної форми розмірами 16×6 мм, не збільшений, стінка ущільнена, ехо (+) вміст у порожнині, справа та зліва відмічається посилення ехосигналу від нижніх відділів легень. Вільна рідина в черевній порожнині під- і надпечінково, міжпетельно з ехо (+) зависсю.

Виконано рентгенографію органів грудної клітки в прямій проекції, рентгенографію органів черевної порожнини в латеропозиції в горизонтальному положенні: пневматизація легень збережена, синуси вільні, серце в горизонтальному положенні. Живіт різко збільшений у розмірах, гомогенно затінений. Простежуються повітряні ділянки в проекції шлунка та дванадцятипалої кишки. Визначається горизонтальний рівень повітря під передньою черевною стінкою. Медичний висновок: рентгенознаки кишкової непрохідності, перфорації порожнистого органа (рис. 1).

Після чого виконано абдоменцентез — отримано каловий вміст у великій кількості (до 400,0 мл).

За ургентними показаннями дитину прооперовано. Виконано лапаротомію, санацію органів черевної порожнини, ушиття перфорації купола сліпої кишки в ділянці основи апендикса, накладено роздільну ентеростому (рис. 2).

З консервативної частини лікування дитині призначено інфузійну терапію протягом

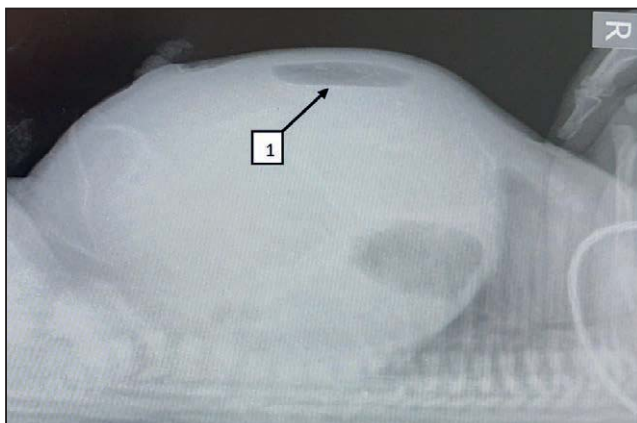


Рис. 1. Оглядова рентгенограма органів черевної порожнини у латеропозиції в положенні лежачи. Відмічається вільний газ під передньою черевною стінкою (1)

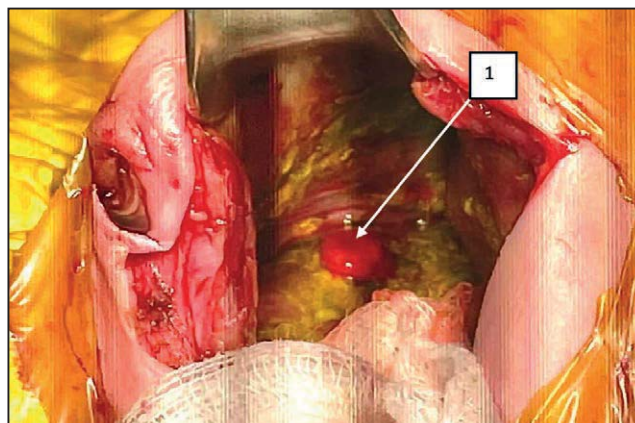


Рис. 2. Інтраопераційне фото. Вигляд купола сліпої кишки, що частково виведений у рану, з перфорацією — основа апендикса (1)

7 діб, 10% розчин кальцію глюконат по 8 мл внутрішньовенно краплинно 6 разів/добу протягом 3 діб, 25% розчин магnezії сульфату по 0,4 мл внутрішньовенно краплинно 8 разів/добу протягом 3 діб, свіжозаморожену плазму 6 мл внутрішньовенно краплинно 2 рази/добу протягом 2 діб, препарат «Парацетамол» по 5 мл внутрішньовенно струминно 3 рази/добу протягом 5 діб, препарат «Гепациф» по 0,130 внутрішньовенно струминно 2 рази/добу протягом 7 діб, препарат «Амікацин» по 20 мг внутрішньовенно струминно 1 раз/добу протягом 5 діб, препарат «Метранідазол» по 20 мг внутрішньовенно краплинно 3 рази/добу протягом 3 діб, препарат «Аміновен» 10% 35 мл внутрішньовенно через перфузор 1 раз/добу протягом 1 доби, розчин фентанілу 0,005% по 4,0 мл внутрішньовенно через перфузор 8 разів/добу протягом 1 доби, розчин етамзилату 12,5% по 0,5 мл внутрішньовенно струминно 3 рази/добу протягом 2 діб. Антитретровірусна терапія (препарати: «Ламівудин» у дозі 4 мг/кг, «Зидовудин» у дозі 2 мг/кг внутрішньовенно струминно 2 рази/добу, «Невірапін» у дозі 0,5 мл внутрішньовенно струминно 1 раз/добу).

Встановлено клінічний діагноз – «Вроджений меконіальний перитоніт, перфорація сліпої кишки, аспіраційний синдром».

Дитину за 7 діб після оперативного втручання переведено до відділення патології новонароджених, а за 12 діб після оперативного втручання дитину виписано зі стаціонару.

Висновки

У зв'язку з рідкою зустрічальністю гострого апендициту серед новонароджених може зменшуватися настороженість лікарів щодо цієї патології, яка часто викликає вагомні зміни в організмі дитини та спричиняє септичні стани у зв'язку зі стрімким поширенням запального процесу внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей новонароджених. Швидкість діагностики та надання медичної допомоги, правильне визначення тактики лікування прямо пропорційно зменшує частоту та ступінь вираженості післяопераційних ускладнень, у тому числі гнійно-запальних захворювань черевної порожнини та черевної стінки, а також спайкової хвороби і спайкової кишкової непрохідності в першу чергу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Arroyo IC, de Alarcón García JR, Ramos JP, Ramírez LÁ, Amillo ED, Beauregard CS. (2021). Neonatal appendicitis: how many sides does this coin have? *Cir Pediatr.* 34 (3): 143–146.
- Belyayev MK, Fedorov KK, Belyayev AM. (2022). Ostryy appenditsit u novorozhdennykh-oslozhnenediyei MORBUS SUI GENERIS? *Scientist.* S4 (22): 7–8. [Беляев МК, Федоров КК, Беляев АМ. (2022). Острый аппендицит у новорожденных-осложнение или MORBUS SUI GENERIS? *Scientist.* S4 (22): 7–8].
- Bocharov RV, Pogorelko VG, Yushmanova AB, Karavayev AV, Semchenko EA. (2020). Klinicheskiye sluchai ostromo appenditsita u novorozhdennykh. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii. Anesteziologii i reanimatologii.* 10 (2): 203–208. [Бочаров РВ, Погорелко ВГ, Юшманова АБ, Караваев АВ,

- Семченко ЕА. (2020). Клинические случаи острого аппендицита у новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 10 (2): 203–208.
4. Botman T, Ruys PJ. (1963). Amoebic Appendicitis in a Newborn Infant. *Tropical and Geographical Medicine*. 15 (2): 221–224.
 5. Dias J, Cerqueira A, Pinheiro L, Rezende D, Sá C, Abreu E et al. (2013). Acute neonatal appendicitis: the potential value of laparoscopy as a diagnostic and therapeutic tool. *Case Reports in Perinatal Medicine*. 2 (1–2): 83–85.
 6. Hill WB, Mason CC. (1925). Prenatal appendicitis with rupture and death. *American Journal of Diseases of Children*. 29 (1): 86–87.
 7. Jahangiri M, Hosseinpour M, Jazayeri H, Mohammadzadeh M, Motaharizad D, Mirzadeh AS. (2013). Perforated acute appendicitis in a pre-term neonate. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 15 (6): 497.
 8. Konopliyskiy VS, Pogorilyi VV, Dymchina UA, Michalchuk TI, Korobko UYe. (2020). Analysis of reasons for dissemination of destructive forms of acute appendicitis in children. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 2 (67): 43–47. [Коноплицький ВС, Погорілий ВВ, Димчина ЮА, Михальчук ТІ, Коробко ЮЄ. (2020). Аналіз причин розвитку деструктивних форм гострого апендициту у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 2 (67): 43–47]. doi: 10.15574/PS.2020.67.43.
 9. Коунов ЮЮ, Грамзин АВ, Кривошеенко НВ, Павлушин ПМ, Цыганок ВН, Чикинев ЮВ. (2020). Клинические варианты абдоминальной хирургической патологии у недоношенных детей. *Детская хирургия*. 24 (6): 403–408. [Койнов ЮЮ, Грамзин АВ, Кривошеенко НВ, Павлушин ПМ, Цыганок ВН, Чикинев ЮВ. (2020). Клинические варианты абдоминальной хирургической патологии у недоношенных детей. *Детская хирургия*. 24 (6): 403–408].
 10. Mehrpisheh S, Farhadi R, Kiasari ME, Hesam F. (2022). Neonatal appendicitis in northern Iran: A case report. *Clinical Case Reports*. 10 (8): e6232.
 11. Meigher SC, Lucas AW. (1952). Appendicitis in the newborn: case report. *Annals of Surgery*. 136 (6): 1044.
 12. Nabiyeв ВВ, Khudoyberdiyev DK. (2020). Anatomiya plodnykh organov limfoidnoy systemy cheloveka (obzor-literatury). *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 16 (70): 15–24. [Набиев ВВ, Худойбердиев ДК. (2020). Анатомия плодных органов лимфоидной системы человека (обзор литературы). *Достижения науки и образования*. 16 (70): 15–24].
 13. Olkhova EB, Kartseva EV, Kuznetsova EV, Kirsanov AS, Dzemesheko EV. (2015). Ostryy appenditsit u novorozhdenogo (klinicheskoye nablyudeniye). *Radiologiya-praktika*. 3: 54–59. [Ольхова ЕБ, Карцева ЕВ, Кузнецова ЕВ, Кирсанов АС, Дземешко ЕВ. (2015). Острый аппендицит у новорожденного (клиническое наблюдение). *Радиология-практика*. 3: 54–59].
 14. Raveenthiran V. (2015). Neonatal appendicitis (part 1): a review of 52 cases with abdominal manifestation. *Journal of neonatal surgery*. 4: 1.
 15. Raveenthiran V. (2015). Neonatal appendicitis (part 2): A review of 24 cases with inguinoscrotal manifestation. *Journal of Neonatal Surgery*. 4: 2.
 16. Razumovskiy AYU, Dronov AF, Smirnov AN, Golovanev MA. (2013). Ostryy appenditsit u detey. *Rossiyskiy vestnik detskoй khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 3 (4): 125–132. [Разумовский АЮ, Дронов АФ, Смирнов АН, Голованев МА. (2013). Острый аппендицит у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 3 (4): 125–132].
 17. Sachwitz D, Hass HJ, Aumann V, Herrmann K, Krause H. (2009). Incidental finding of an acute appendicitis in a premature newborn with haematochezia. *Zentral blatt fur Chirurgie*. 134 (6): 557–559.
 18. Sarzosa A, Rodríguez J, Quizhpe E, Espinosa C, Teran E. (2019). Appendicitis in a baby born to a woman with pre-eclampsia. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 51: 101320].
 19. Tumen A, Chotai PN, Williams JM, Myers–Webb A, Krishnan R, Eubanks III JW. (2017). Neonatal perforated appendicitis attributed to localized necrotizing enterocolitis of the appendix: a review. *Journal of Neonatal Surgery*. 6: 3.

Відомості про авторів:

Коноплицький Віктор Сергійович — д. мед. н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>.

Сліпчук Сергій Іванович — лікар хірург дитячий КНП ВОР Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108.

Коробко Юрій Євгенійович — аспірант каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.39-053.2

М.Ф. Денисова, Н.Є. Горбань, Н.М. Музика, Н.Ю. Букулова

До актуальності проблеми аліментарних хвороб у дітей

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 113-117; doi 10.15574/PP.2023.93.113

For citation: Denysova MF, Gorban NE, Muzyka NM, Bukulova NYu. (2023). To the relevance of the problem of alimentary diseases in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 113-117. doi: 10.15574/PP.2023.93.113.**Мета** — висвітлити проблему аліментарних захворювань у дитячому віці та показати їхній зв'язок із факторами незбалансованого харчування.

Проведено аналіз літератури стосовно ролі незбалансованого харчування в розвитку аліментарних захворювань у дітей та підлітків. Інформаційною базою для проведення аналізу анкет (864 дитини) був український фрагмент міжнародної програми ELSPAS (European Longitudinal Childhood), що дало змогу визначити взаємозв'язок особливостей харчування дітей із ризиком розвитку аліментарних хвороб.

За даними літератури та результатами власних спостережень, зміни у структурі неінфекційної захворюваності як дорослого, так і дитячого населення у XX–XXI ст. за рахунок збільшення частоти аліментарних хвороб пов'язані з тенденцією до порушень харчового раціону, зокрема, з незбалансованим харчуванням. Дослідження, проведені у відділенні проблем захворювань органів травлення ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», свідчать про значні порушення харчового раціону підлітків та дітей молодшого віку, що призводить до розвитку аліментарних захворювань у цього контингенту пацієнтів.

Показано значущість ролі продуктів харчування як фактора ризику розвитку запальних захворювань кишечника за рахунок незбалансованості дієти за енергетичною цінністю, переважання в раціоні нерафінованих жирів, вуглеводів, недостатності рослинних волокон. Це дає змогу науково обґрунтувати профілактичні програми щодо діагностики порушень в організації харчування дітей та підлітків для попередження таких складних інвалідизуючих захворювань, як запальних захворювання кишечника.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, аліментарні захворювання, запальні захворювання кишечника, харчування.

To the relevance of the problem of alimentary diseases in children

M.F. Denysova, N.E. Gorban, N.M. Muzyka, N.Yu. Bukulova

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

Purpose — to highlight the problem of alimentary diseases in childhood and their connection with the factors of unbalanced nutrition.

An analysis of the literature on the role of unbalanced nutrition in the development of alimentary diseases in children and adolescents was carried out. The source of information for the analysis of questionnaires of adolescents (864 children) was the Ukrainian snippet of the international program ELSPAS (European Longitudinal Childhood), which made it possible to identify the interrelation of the nutritional characteristics of children with the risk of developing alimentary diseases.

According to the data from the literature and our own research, changes in the structure of non-infectious morbidity in both the adult and child population in the 20th–21st centuries due to an increase in the frequency of alimentary diseases are associated with a tendency to nutritional disorders, namely, unbalanced nutrition. Studies, conducted within the department indicate significant nutritional deficiencies of adolescents and young children, which contributes to the development of alimentary diseases in this group of patients.

The article shows the importance of the role of food as a risk factor for the development of inflammatory bowel disease due to the imbalance of the diet in terms of energy value, the prevalence of unrefined fats and carbohydrates in the diet, the lack of plant fiber, etc. This makes it possible to scientifically substantiate preventive programs to diagnose nutritional disorders in children and adolescents to prevent complex disabling diseases such as inflammatory bowel disease.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, alimentary diseases, inflammatory bowel disease, nutrition.

Існуюча в XX–XXI ст. глобальна тенденція до зміни структури захворюваності як дорослого, так і дитячого населення в усіх країнах світу за рахунок збільшення частоти хронічних неінфекційних хвороб, серед яких пріоритет надається аліментарним хворобам (АХ), визначила підвищену увагу фахівців до цієї проблеми. Аліментарні хвороби, до яких належать серцево-судинні захворювання (61%), новоутворення (32%), цукровий діабет 2-го типу (8%), залізодефіцитна анемія (2%) тощо, спричиняються дефіцитом або надмірним споживанням харчових речовин [29].

Мета дослідження — висвітлити проблему АХ у дитячому віці та показати їхній зв'язок із факторами незбалансованого харчування.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі понад 800 млн осіб хронічно недоїдають і мають той або інший ступінь білково-енергетичної або білкової недостатності, близько 1500 млн осіб страждають на залізодефіцитну анемію, майже у 250 млн відмічається ендемічний зоб. У цілому в промислово розвинутих країнах, у тому числі в Україні, з АХ переважно зустріча-

ються ожиріння, залізодефіцитні стани, у тому числі анемія, і гіповітамінози [22].

За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, протягом останніх 5 років серед дитячого населення спостерігається значне збільшення кількості випадків таких АХ, як діабет 1-го типу (10 тис. випадків), залізодефіцитна анемія (поширеність серед дітей шкільного віку – 32,5%), ожиріння (поширеність серед дітей віком до 18 років – 13,4%) [7,19].

Структура АХ у дітей залежить від віку. Якщо в дітей раннього шкільного віку та в підлітків найбільшого значення набувають фактори харчування, то в структурі АХ дітей грудного віку найчастіше діагностуються спадкові захворювання, в основі яких лежить мутація структурних генів, відповідальних за синтез ферментів (фенілкетонурія, галактоземія, глікогенові хвороби, муковісцидоз, непереносимість лактози та ін.). Наведене визначає доцільність проведення первинного неонатального скринінгу спадкових АХ з подальшим коригуванням дієти та постійним контролем за динамікою маси тіла, біохімічними показниками, станом центральної нервової системи, склер та очного дна.

У подальші роки життя дитини розвиток аліментарно залежних хвороб пов'язують з недостатністю білків, калорій, мінеральних речовин, вітамінів [24].

На сьогодні, поряд зі встановленими генетичним та екологічними факторами ризику хронічних неінфекційних хвороб, все більшого значення в розвитку цієї патології набувають модифіковані фактори, пов'язані переважно з характером харчування, що підтверджують документи, отримані в результаті глобальних медичних статистичних спостережень. За результатами комплексного глобального дослідження у 1990–2017 рр. зафіксовано 11 млн смертей унаслідок дисбалансу в структурі харчування за рахунок недостатнього вживання цільнозернових продуктів, свіжих овочів, фруктів на тлі підвищеного вживання солі, напівфабрикатів, цукрозаміників, консервантів, модифікаторів смаку [27].

Особливої медико-соціальної актуальності проблема АХ набуває в дитячому віці, оскільки розвиток багатьох із них припадає на періоди інтенсивного росту і формування організму дитини, що негативно впливає на фізичний, статевий та психоемоційний стан [24].

Слід зазначити, що питання дитячого харчування постійно перебуває під контролем ВООЗ. Так, Європейське регіональне бюро ВООЗ ще на початку 20-х років ХХ ст. встановило, що близько 80% усіх захворювань пов'язані з розладами харчування, а 41% з них – з основними його детермінантами. Зокрема, порівняльні спостереження показали, що в дітей на ранньому штучному вигодовуванні такі нозологічні одиниці, як кишкові інфекції, алергічний діатез, анемія, рахіт, у подальші роки життя зустрічалися в 3–4 рази частіше, ніж у дітей на природному вигодовуванні. Тому ВООЗ рекомендувала кожній країні ввести систему нагляду за харчуванням немовлят і дітей раннього віку як невід'ємну складову в інформаційній системі охорони здоров'я з особливим акцентом на оптимізацію вигодовування на ранніх етапах життя, зокрема, у періоді перших двох років, з метою забезпечення оптимальних умов для повноцінного розвитку дитини [23,24].

На підставі регулярного моніторингу статистичних даних учасники 55-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я на початку ХХІ ст. під час розглядання проекту глобальної стратегії спостереження за характером харчування немовлят і дітей раннього віку дійшли висновку про неадекватність харчування дітей цієї вікової категорії, що ставить під загрозу саме їхнє виживання [26,27].

Суттєву роль у попередженні АХ, звісно, має оголошення Генеральною Асамблеєю ООН 2016–2025 років «десятиріччям дії в галузі харчування». Метою цього заходу є боротьба з усіма формами порушень у сфері харчування, зокрема, ліквідація голоду, дотримання продовольчої безпеки, збереження здорового способу життя, що сприятиме профілактиці АХ, у тому числі в дитячому віці.

За даними офіційної статистики, з тими чи іншими порушеннями харчування пов'язані 35% хвороб у дітей віком до 5 років. За оцінками ВООЗ, в усьому світі 30% (або 186 млн) дітей до 5-річного віку недобирають зросту, 18% (або 115 млн) мають низьке співвідношення ваги до зросту як наслідок неналежного годування або повторних інфекцій, тоді як 43 млн мають надлишкову вагу. Небагато дітей отримують належний поживний і безпечний прикорм. У багатьох країнах лише третина дітей віком 6–23 місяці, які перебувають на природному вигодовуванні, отримує прикорм, який відповідає належним їхньому віку критеріям

дієтичної різноманітності і частоти годування. Водночас слід зазначити, що в державах, які беруть участь у реалізації Європейської ініціативи ВООЗ з епідеміологічного нагляду за дитячим харчуванням, у середньому кожна третя дитина віком 7–9 років має надмірну масу тіла або страждає на ожиріння [12,18,24].

Актуальність фактора харчування для повноцінного фізичного, нервово-психічного розвитку дитини, функціонального дозрівання органів і систем з перших років життя показана в мультицентровому дослідженні з оцінки харчування дітей раннього віку. За результатами досліджень доведена незбалансованість харчового раціону немовлят за рахунок дефіциту цинку, заліза, кальцію, вітамінів А, D, Е, групи В. Звернута увага на поширеність прихованого дефіциту заліза (47,12% випадків), статистично значущої асоціації між виявленими харчовими дефіцитами — залізодефіцитною анемією та інфекційною захворюваністю [18].

Як значущий фактор ризику здоров'я дитини в сенсі можливості розвитку АХ все більшого значення набуває роль нераціонального харчування і в підлітків [6,26].

Дослідження, які були виконані в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та базувалися на аналізі опитування підлітків, показали значні порушення харчової поведінки цих осіб. За даними аналізу харчових уподобань підлітків, такі фактори, як вживання ними енергетичних напоїв (68%), «вуличної» та «швидкої» їжі (52% і 48% відповідно), низький відсоток (12%) вмісту в раціоні харчування риби, м'яса птиці, яєць, можна розглядати як передумову формування аліментарно залежних захворювань [6].

Спостереження за учнями старших класів виявили схильність до вживання молочних, а також солодких продуктів, що впливало на погіршення апетиту, формування абдомінального больового синдрому, дисфункції кишечника [11].

Актуальним на сьогодні є вивчення ролі харчування в розвитку найпоширеніших соматичних хвороб дитячого віку — хвороб органів травлення, зокрема, запальних захворювань кишечника (ЗЗК), поширеність яких з року в рік зростає в усіх країнах світу [9,15,21].

Запальні захворювання кишечника — виразковий коліт (ВК), хвороба Крона (ХК), неди-

ференційований коліт — клінічно характеризуються хронічним рецидивуючим або безперервно рецидивуючим перебігом, втягуванням у патологічний процес інших органів і систем (шкіра, суглоби, очі, печінка), тяжкими ускладненнями, що потребують хірургічного втручання, високим ризиком трансформації в колоректальний рак, ранньою інвалідацією хворих [2,5,16].

Незважаючи на те, що етіологія цих хвороб досі не визначена, основні їхні фактори та тригери доведені в клініко-експериментальних дослідженнях.

Найбільшу значущість у розвитку ЗЗК, із сучасної точки зору, відіграють спадкова схильність, дефекти імунної регуляції, порушення стану епітеліального бар'єра кишечника, зовнішні фактори, серед яких все більше уваги приділяється профілю харчування до виникнення хвороби, на що вказують дослідження, проведені на початку ХХІ ст. [2,5,14,16,28].

Так, за даними літератури, підвищення захворюваності на ЗЗК, ризик рецидиву хвороб пов'язані з високим рівнем вживання жиру, у тому числі тваринного і молочного жиру [1,4,9,10,13].

Як предиктор розвитку ЗЗК, зокрема ВК, розглядається гіперчутливість до протеїнів коров'ячого молока в ранньому дитячому віці, що підтверджено порівняльними результатами частоти випадків цього фактора в дорослих, хворих на ЗЗК і здорових [25,26].

Дискусійним залишається питання щодо вживання вуглеводів. Є свідчення ризику розвитку ЗЗК, особливо ХК, у пацієнтів із переважанням у раціоні харчування простих вуглеводів (глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза), хоча водночас відомі результати проспективного дослідження за участю понад 400 тис. дорослих, хворих на ЗЗК, у яких не виявлено зв'язку між загальним вживанням вуглеводів, крохмалю і частотою виникнення ВК і ХК [3].

Заслужують на увагу дані опитування хворих на ЗЗК, які вказують на погіршення стану після вживання овочів, гострої їжі, горіхів, смажених страв, червоного м'яса, молока [25].

Механізми впливу харчових речовин на розвиток запальних процесів у кишечнику остаточно не визначені, тому їхнє вивчення є важливим і перспективним науковим напрямом вирішення патофізіології ЗЗК.

За даними досліджень, показана участь імунної системи, мікробіому та епітеліального бар'єра слизової оболонки кишечника у формуванні запального процесу. Відомо, що слизова оболонка товстої кишки толерантна щодо агресивних факторів — харчових, бактеріальних, лікарських, завдяки товстому шару в'язкого слизу, що її вкриває, який складається з полідисперсних глікопротеїдів, секреторного IgA, пептидів з антимікробними властивостями. Відстоюється точка зору, що резистентність слизового бар'єра кишечника, що забезпечує харчову толерантність і захист проти патогенних мікроорганізмів, є ключовою ланкою патогенезу цієї патології [8,17,20].

Отже, аналізуючи накопичений обсяг інформації щодо ролі факторів харчування в розвитку багатьох соматичних захворювань дитячого віку, слід зазначити, що проблема АХ є актуальною сучасною медико-соціальною проблемою педіатрії внаслідок несприятливого впливу незбалансованого харчування на психомотор-

ний, фізичний, статевий розвиток, зниження здатності до навчання та соціальної адаптації дитини.

Висновки

Аліментарні захворювання становлять глобальну проблему дорослого та дитячого населення у світі.

Наведені дані сучасних публікацій та власні спостереження переконливо доводять значущість ролі продуктів харчування як фактора ризику розвитку ЗЗК за рахунок незбалансованості дієти за енергетичною цінністю, переважання в раціоні нерафінованих жирів, вуглеводів, а також недостатності рослинних волокон тощо. Це дає змогу науково обґрунтувати профілактичні програми щодо діагностики порушень в організації харчування дітей та підлітків для попередження таких складних інвалідизуючих захворювань, як ЗЗК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ananthakrishman AN, Khalili H, Konijeti GG et al. (2014). Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 63: 776–784.
- Bukulova NYu, Denisova MF. (2020). Features of the clinic and diagnosis of ulcerative colitis in childhood according to a retrospective analysis. *Nino Javakhishvili Scientific-Practical Journal Experimental & Clinical Medicine*. 2 (12): 12–17. [Букулова НЮ, Денисова МФ. (2020). Особенности клиники и диагностики язвенного колита в детском возрасте по данным ретроспективного анализа. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. 2 (12): 12–17].
- Chan SS, Luben R, van Schaik F et al. (2021). Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*: 20.
- Chassaing B, Koren O, Goodrich JK et al. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 519 (7541):92–96.
- Denisova MF, Chernega NV, Muzika NN, Bukulova NY, Archakova TN, Reminnaia NT, Doroshenko OA. (2022). Features of the Clinic and Diagnosis of Crohn's Disease in Children at the Present Stage. *World Science*. 2: 74. doi: 10.31435/rsglobal_ws/28022022/7779.
- Denysova MF, Muzyka NM. (2019). Teenage aggression as a consequence of improper nutrition. *Perinatologiya and pediatriya*. 1 (77): 79–84. [Денисова МФ, Музыка НМ. (2019). Підліткова агресія як наслідок нераціонального харчування. Перинатология и педиатрия. 1 (77): 79–84]. doi: 10.15574/PP.2019.77.79.
- Diachuk DD, Zabolotna IE, Yashchenko YuB. (2017). Obesity in children: risk factors and prevention tips. *Sovremennaya Pediatriya*. 2 (82): 42–46. [Дячук ДД, Зabolotna ІЕ, Ященко ЮБ. (2017). Ожиріння у дітей: фактори ризику та рекомендації з профілактики. Современная педиатрия. 2 (82): 42–46]. doi: 10.15574/SP.2017.82.42.
- Fasano A. (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 9: F1000 Faculty Rev-69. doi: 10.12688/f1000research.20510.1.
- Fuller MK. (2019). Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 99 (6): 1177–1183. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.008.
- John S, Luben R, Shrestha SS et al. (2010). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 22: 602–606.
- Kapranov SV. (2011). Evaluation of the influence of the nourishment of various products on the functional state of the central nervous system at the senior schoolchildren. *Arkhiv psykhiatrii*. 17; 1 (64): 68–72. [Капранов СВ. (2011). Оценка влияния различных продуктов питания на функциональное состояние центральной нервной системы старшеклассников. Архив психіатрії. 17; 1 (64): 68–72]. URL: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh-2011-17-1-17>.
- Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S et al. (2009). Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am. J. Clin. Nutr*. 89(5):1502S–1508S.
- Lee D, Albenberg L, Compher C et al. (2015). Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 148 (6): 1087–1106.
- Liu JZ, van Sommeren S, Huang H et al. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel

- disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 47: 979–986.
15. Loftus Jr EV. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 126 (6): 1504–1517.
 16. Magro F et al. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 11 (6): 649–670.
 17. McGuckin MA et al. (2009). Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 15: 100–113.
 18. Niankovskiy SL, Shadrin OG, Klymenko VA et al. (2013). Kharchovi defitsyty u ditei pershykh 3 rokiv zhyttia za danymy multytsentrovoho doslidzhennia v Ukraini. *Zdorove rebenka.* 5 (48): 89–97. [Няньковський СЛ, Шадрін ОГ, Клименко ВА та інш. (2013). Харчові дефіцити у дітей перших 3 років життя за даними мультицентрового дослідження в Україні. *Здоров'я реbenka.* 5 (48): 89–97]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36722>.
 19. Pochynok TV. (2016). Iron deficiency anemia in children. *Sovremennaya Peditriya.* 3 (75): 65–69. [Починок ТВ. (2016). Залізодефіцитна анемія у дітей. *Современная педиатрия.* 3 (75): 65–69]. doi: 10.15574/SP.2016.75.65.
 20. Powell DW. (1984). Physiological concepts of epithelial barriers. In: *Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract.* Ed. Allen A. et al. Raven Press, New York: 1–6.
 21. Roberts SE et al. (2020). A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J Crohns Colitis.* 14 (8): 1119–1148. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa037.
 22. Samoshkin VV, Denysenko NM. (2018). Navchalnyi posibnyk. Kharchuvannia, zdorovia i khvoroby, zokrema khvoroby nedostatnoho abo nadlyshkovoho kharchuvannia (alimentarni zakhvoriuvannia) ta yikh profilaktyka. Dnipro: PDAFKiS: 70. [Самошкін ВВ, Денисенко НМ. (2018). Навчальний посібник. Харчування, здоров'я і хвороби, зокрема хвороби недостатнього або надлишкового харчування (аліментарні захворювання) та їх профілактика. Дніпро: ПДАФКіС: 70].
 23. Shadrin OG, Niankovskiy SL, Umanets TR et al. (2012). Rekomendatsii shchodo vedennia ditei iz kharchovoiu alerhiieiu do bilka koroviachoho moloka. *Dytiachyi likar.* 7 (20): 27–42. [Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Уманець ТР та ін. (2012). Рекомендації щодо ведення дітей із харчовою алергією до білка коров'ячого молока. *Дитячий лікар.* 7 (20): 27–42].
 24. Shadrin OG, Haiduchyk GA. (2016). Problematic issues of infant feeding and the ways if its solutions *Sovremennaya pedyatryia.* 3 (75): 110–114. [Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. (2016). Проблемні питання харчування дітей раннього віку і шляхи їх вирішення. *Современная педиатрия.* 3 (75): 110–114]. doi: 10.15574/SP.2016.75.110.
 25. Shvets OV. (2018). Rekomendatsyy po pytaniyu dlia patsyentov s vospalytelnymu zabolevaniamy kyshechnyka. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy».* Tematychnyi nomer «Hastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia». 49: 16–17. [Швец ОВ. (2018). Рекомендації по питанню для пацієнтів с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицина газета «Здоров'я України».* Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». 49: 16–17]. URL: <https://health-ua.com/article/39651-rekomendatsii-popitaniyu-dlya-patsientov-svospalitelnymi-zabolevaniyami-kis>.
 26. WHO. (2002). Infant and young child feeding and nutrition. *Guidelines. European series.* 87: 87. [ВОЗ. (2002). Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. *Методические рекомендации.* Европейская серия. 87: 87].
 27. WHO. (2022). Estimating the burden of foodborne diseases: a practical handbook for countries. [ВОЗ. (2022). Оценка бремени болезней пищевого происхождения: практический справочник для стран]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240012264>.
 28. Wu GD, Bushmanc FD, Lewis JD. (2013). Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe.* 24: 117–120.
 29. Zubar NM. (2006). *Osnovy fiziologii ta hihiienu kharchuvannia.* Pidruchnyk. K.: KNTEU: 341. [Зубар НМ. (2006). *Основи фізіології та гігієни харчування: підручник.* К.: КНТЕУ: 341].

Відомості про авторів:

Денисова Маргарита Федорівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням проблем захворювань органів травлення у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-32. <https://orcid.org/0000-0003-1719-1918>.

Горбань Наталія Євгенівна — д.мед.н., керівник відділу медико-соціальних проблем здоров'я сім'ї ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Музика Наталія Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем захворювань органів травлення у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Букулова Нана Юрївна — к.мед.н., н.с. відділення проблем захворювань органів травлення у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8549-2267>.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.921.5-036.21-06:616-018.74

I.M. Матвієнко, Т.Б. Ігнатова

Тривалі наслідки після перенесеної коронавірусної хвороби: огляд сучасних джерел

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 118-122; doi 10.15574/PP.2023.93.118

For citation: Matviyenko IM, Ignatova TB. (2023). Long-term consequences of the coronavirus infection: review of scientific sources. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 118-122. doi 10.15574/PP.2023.93.118.

Дані щодо захворювання COVID-19, наведені у відкритих літературних джерелах, свідчать про довготривалі наслідки після перенесеної інфекції, особливо в когортах пацієнтів із хронічною патологією.

Мета — вивчити стан ендотеліальної функції у пацієнтів після перенесеного COVID-19 на підставі аналізу даних світових досліджень. Все більше опублікованих даних свідчать, що довготривалі наслідки спостерігаються і в когортах дітей. Так, за результатами дослідження CLoCk, 52,2% дітей, інфікованих SARS-CoV-2, повідомили про один або кілька симптомів через 4 тижні після захворювання, а 37,7% — про щонайменше один симптом через 12 тижнів або і пізніше. При цьому найчастіше через 3 місяці після інфікування коронавірусом серед дітей відмічали втоми та головний біль. У дітей старшого віку (12–17 років) виявляли такі симптоми, як «туманність» мозку (11,3% — когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та з концентрацією уваги) та поганий настрій (15,6%). За офіційними даними Управління національної статистики Великої Британії, 9,8% дітей віком 2–11 років і 13,0% віком 12–16 років мали щонайменше 1 симптом, який тривав протягом 5 тижнів після перенесеного COVID-19.

Висновки. Результати сучасних досліджень свідчать про розвиток ендотеліальної дисфункції, яка виникає внаслідок прямої коронавірусної інвазії та лежить в основі мікросудинного ураження і мікроциркуляторного тромбозу, що призводить до розвитку системних проявів і віддалених наслідків незалежно від віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, розлади ендотеліальної функції, ускладнення, коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-COV-2.

Long-term consequences of the coronavirus infection: review of scientific sources

I.M. Matviyenko, T.B. Ignatova

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

Data on the disease of COVID-19, given in the open literature sources, shows the presence of long-term consequences after this infection, especially in cohorts of patients with chronic pathology. More and more published data indicates that long-term clinical symptoms are also observed in cohorts of children.

Purpose — to study the disorders of endothelial function in patients after COVID-19 based on the analysis of data from current clinical studies. Thus, according to the results of the CLoCk study, it was found that among children infected with SARS-CoV-2, 52.2% reported about one or more symptoms after 4 weeks, and 37.7% observed at least one symptom for 12 weeks or longer. At the same time, fatigue and headache were most common symptoms among children after three months after coronavirus infection. Older children (12–17 years old) showed such symptoms as «brain fog» (11.3% — cognitive dysfunction, problems with memory and concentration) and bad mood (15.6%). Official data from the UK Office for National Statistics show that 9.8% of children aged 2–11 and 13.0% aged 12–16 had at least 1 symptom that lasted for 5 weeks after COVID-19.

Conclusions. The results of current clinical trials show endothelial dysfunction as the consequences of infection, which arises as a result of direct coronavirus invasion, and could be the basis of microvascular damage and microcirculatory thrombosis, which leads to the development of systemic manifestations and long term consequences, regardless of age.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: endothelial dysfunction, disorders of endothelial function, complication, coronavirus infection, COVID-19, SARS-COV-2.

Вступ

За 2019–2022 рр. людство спіткало спалах коронавірусної хвороби (COVID-19), яка швидко переросла в пандемію світового масштабу та протягом минулих 2 років поспіль утримувала увагу лікарів і соціуму. За цей період вже накопичилося чимало наукових і клінічних даних, які пояснюють природу зумовленого коронавірусом SARS-CoV-2 гострого респіраторного дистрес-синдрому та його ускладнень, але ще багато питань щодо особливостей перебігу та наслідків цієї хвороби залишаються однією з досить серйозних проблем не тільки для медичних працівників, але й для людства загалом. Медики достатньо швидко підбрали

«ключ» для профілактики та лікування цієї інфекції, про що свідчить відміна тотальних ізоляційних заходів і зменшення частоти випадків, які потребують лікування в умовах стаціонару. Але ми стикнулися з такою проблемою, як наявність віддалених наслідків COVID-19. Наразі доведено, що пошкодження ендотелію є одним із ключових синдромів при COVID-19, а надалі — пусковим механізмом постковідного синдрому. На сьогодні наявні докази прямого інфікування вірусом SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин і спричиненого цим дифузного запалення ендотелію. Пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або опосередковане пошкодження ендотеліоцитів імунними клітинами, цитокіна-

ми та вільними радикалами може призвести до вираженої дисфункції ендотелію, що має в якості наслідків порушення мікроциркуляції, вазоконстрикцію з подальшим розвитком ішемії органів, запалення та набряку тканин, прокоагуляцію. Це також пояснює системні порушення мікроциркуляторної функції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19 [12,37].

За результатами аналізу даних, наведених у відкритих літературних джерелах, пандемія SARS-CoV-2 призвела до певних негативних змін у доступності та наданні медичної допомоги на первинному та вторинному рівнях, а також спричинила додаткові проблеми не тільки у вразливій популяції пацієнтів із хронічною патологією, але також у когорті пацієнтів без хронічної патології. Усе більше опублікованих даних свідчать, що такі процеси спостерігаються і в когортах дітей [12,37].

Відомі ланки патогенезу, зокрема системне гіперзапалення, пов'язане з вродженим імунітетом (запускається за рахунок зв'язування спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з ангіотензинперетворювальний фермент(АПФ)-2-клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією, ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра й активацією вродженого імунітету центральною нервовою системою, потенційно спричиняють розвиток подальших ускладнень, пов'язаних із впливом SARS-CoV-2 на організм людини. Подальше ушкодження ендотелію периферичних судин через прямий ушкоджувальний вплив вірусної інфекції на ендотелій зумовлює ендотеліт і пригнічення ендотеліального АПФ-2 [12,37].

Завершення гострої фази COVID-19 не означає повного одужання: коронавірус здатен уражати багато типів клітин організму людини, що надалі визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень. Велике значення в патогенезі цих змін має фонове системне запалення як наслідок цитокінового шторму й оксидативного стресу, що спостерігаються під час гострої фази хвороби [16,20,23]. Дослідження, проведені в когортах дорослих пацієнтів, свідчать, що після перенесеної COVID-19 у пацієнтів унаслідок ураження ендотелію судин на 25% підвищується ризик тромбоемболії; виявляється вазоконстрикція [16,20]; унаслідок ураження міокарда в постковідний період спостерігаються аритмії; на 22% зростає ризик інфарктів, а також спостерігаються порушення перфузії й ішеміч-

ні зміни в міокарді [22,44]. Достатня кількість авторів вказують на особливості перебігу постковідного синдрому саме в контексті розвитку дисфункції ендотелію як одного з прогностичних маркерів розвитку патології серцево-судинної системи [2,28].

За даними дослідників, у 1,8% дітей із позитивним тестом на SARS-CoV-2 спостерігалися клінічні симптоми через 56 діб після маніфестації [32]. За офіційними даними Управління національної статистики Великої Британії, 9,8% дітей віком 2–11 років і 13,0% віком 12–16 років мали щонайменше 1 симптом, який тривав протягом 5 тижнів після перенесеного COVID-19 [9]. Відповідно до цього звіту, за тривалий COVID-19 вважалися симптоми, які зберігалися понад 4 тижні після першої підозри на інфекцію COVID-19 та які не пояснювалися іншими причинами: найпоширенішими симптомами виявилися слабкість/втома (46,3%), задишка (менше 20,4%) і значне зниження щоденної працездатності (9,4%).

За результатами іншого дослідження CLoCk (Children and Young People in the Long Covid in Kids), проведеного в Англії, відмічався вищий рівень поширеності тривалих симптомів COVID-19 [42]: серед інфікованих SARS-CoV-2 було 52,2% дітей, що повідомляли про один або кілька симптомів через 4 тижні після захворювання, а 37,7% спостерігали щонайменше один симптом через 12 тижнів або довше. При цьому найчастіше через 3 місяці після інфікування коронавірусом серед дітей із підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції інфекцією SARS-CoV-2, порівняно з випадками негативного контролю, зустрічалася втома та головний біль. У дітей старшого віку (12–17 років) виявлялися такі симптоми, як «туманність» мозку (11,3% – когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та з концентрацією уваги) та поганий настрій (15,6%) [6,42].

Ще одне дослідження щодо аналізу стану здоров'я та якості життя 44000 дітей Данії віком 0–14 років, у яких був позитивний тест на SARS-CoV-2, виявило в них вищий рівень поширеності тривалих симптомів порівняно з контрольною групою, що не залежало від віку та статі [3]; додатково до тривалих симптомів у дітей відмічалось порушення толерантності до фізичного навантаження після перенесеного захворювання. Слід зазначити, що в цьому дослідженні під тривалим COVID-19 розуміли термін, визначений Всесвітньою організа-

цією охорони здоров'я як наявність симптомів, що тривають щонайменше 2 місяці. Автори дослідження довели, що тривалий COVID-19 не тільки існує, але й зустрічається серед дітей молодшого віку. Саме на підставі цих даних науковці рекомендували визнати не тільки наявність тривалого COVID-19 у дітей, але й необхідність їхнього обстеження та лікування в багатопрофільних клініках.

Достатня кількість літературних джерел [13,17,25,34,38] вказує, що після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 можуть виникати ураження серцево-судинної системи, що проявляються на електрокардіограмі певними порушеннями: різними видами аритмій (найчастіше тахіаритмії); порушенням провідності; низьким вольтажем і змінами сегмента ST; ознаками панкардиту, перикардиту, а також інфаркту. Одним зі значущих факторів розвитку уражень серцево-судинної системи є порушення функції гемостазу внаслідок дії коронавірусу. Доведено, що значним внеском у тромбогенез при COVID-19 є ендотеліальна дисфункція внаслідок ендотелітиту, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та активація тромбоцитів [1].

На підставі аналізу численних описів аутопсій і біопсій показано, що ендотелій у хворих на COVID-19 унаслідок інвазії віріонів втрачає шар глікокаліксу, що поряд з активацією ангіотензинових рецепторів пригнічує тканинну активацію плазміногена, сприяє агрегації тромбоцитів, масивному вивільненню фактора Віллебранда та ініціації коагуляційного каскаду [36,43,45]. Каскадна активація коагуляції призводить до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [30]. Водночас зруйновані ендотеліальні клітини викидають інтерлейкін-6, який знову посилює імунну відповідь навіть до розгортання симптомокомплексу цитокінового шторму [31].

Порушення коагуляції у хворих на COVID-19 призводять до гіперв'язкості крові [45], яка не тільки спричиняє нову хвилю тромбоутворення, але й викликає вторинне пошкодження ендотелію [31]. Визначальним фактором в'язкості крові є вміст фібриногену, високі рівні якого притаманні хворим на COVID-19 [4,18,39], а зростання співвідношення фібриногену до альбуміну постає провісником прогресування захворювання [4], а зростання в'язкості крові супроводжується порушенням ламінарного по-

току крові та розвитком артеріальних і венозних оклюзій [1]. Паралельно з цими процесами відбувається активація тромбоцитів через ангіотензин-II-рецептори, дегрануляція яких спричиняє зростання агрегації тромбоцитів до ендотелію. Активація Mas-рецепторів тромбоцитів при COVID-19 призводить до звільнення оксиду азоту та зростання розщеплення брадикініну [14], а активація комплементу при COVID-19 є невід'ємною частиною посилення тромбоутворення на різних його етапах [26,40].

Крім того, запальні цитокіни (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6) індукують синтез протеїнів гострої фази печінкою, включаючи фібриноген, тим самим посилюючи гіперкоагуляцію при COVID-19 [11], а інтерлейкін-17 призводить не тільки до мікроциркуляторних порушень, але й до посилення жорсткості крупних судин [29]. Активовані прозапальними цитокінами та хемокінами нейтрофіли і моноцити, які прилипають до ендотеліальних клітин, вивільняють вільні радикали, які ще більше ушкоджують ендотелій [8]. Проадгезивні та протромботичні ефекти стимулюють подальшу адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, що викликає мікротромбоз судин, закупорку капілярів і подальше порушення капілярного кровотоку. Цьому сприяє зниження антикоагуляційного потенціалу антитромбіну III і антигена спайкового протеїну S, спостережене у хворих на COVID-19 [35].

У зв'язку з виявленням значущої ролі в патології COVID-19 цитокінових порушень, здатних викликати ендотеліальну дисфункцію, припущено, що всі ендотеліальні біомаркери можуть бути корисними у стратифікації ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із COVID-19 [15], особливо враховуючи те, що на сьогодні вже існує достатня кількість ідентифікованих предикторів захворювань серцево-судинної системи [5]. До них належать як інструментальні дослідження функціонального стану крупних і дрібних судин, так і біохімічні маркери крові, що визначають ендотеліальну функцію (такі як окислені ліпопротеїди низької щільності, рівень кріоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, а також оксиду азоту). Найпоширенішим предиктором вважається рівень оксиду азоту: у разі значного зниження активності ендогенної синтетики оксиду азоту при COVID-19 виявляється достовірне зменшення захисного ефекту проти уражен-

ня внутрішніх органів, тоді як гіперактивація її ізоферменту призводить до зростання перекисного окислення ліпідів та апоптозу клітин [24]. А от під час інструментальної оцінки (ультразвукового дослідження — УЗД) ендотеліальної функції крупних судин найінформативнішою є оклюзійна проба, сенс якої полягає в провокації постоклюзійної гіперемії та пов'язаних із нею реакцій судин. З використанням УЗД кількісна оцінка реактивної гіперемії з використанням вимірювання постоклюзійного приросту діаметра крупної артерії (плечової або стегнової) уперше проведена в 1992 р. [41]. Основним параметром оклюзійної проби є потік-опосередкована дилатація (FMD): відсоткове збільшення діаметра артерії, опосередкованого потоком. Постоклюзійні реакції макро- і мікросудин обумовлені різними механізмами регуляції, але, на відміну від мікроциркуляторних порушень, вимірювання потокозалежної вазодилатації більшою мірою відображає продукцію оксиду азоту. В умовах порушень функції ендотелію рівень останнього знижується, що призводить до недостатнього розширення судин у процесі проведення оклюзійної проби. Тому FMD плечової артерії протягом реактивної гіперемії є актуальним маркером функції ендотелію та спроможний відображати стан функціональності крупних судин.

Під впливом різних ушкоджувальних факторів здатність ендотеліальних клітин продукувати судинорозширювальні фактори, зокрема оксид азоту, зменшується, а утворення судинорозширювальних речовин зберігається або, навпаки, зростає; активується система цитокінів, порушуються антитромботичні властивості стінки судини. Ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок прямої коронавірусної інвазії, лежить в основі мікросудинного ураження та мікроциркуляторного тромбозу, що призводить до розвитку системних проявів інфекції та віддалених наслідків у пацієнтів із COVID-19 незалежно від віку [7,10,33].

Доведеність наявності тривалих симптомів після перенесеного COVID-19 у дітей, а також судинних і коагуляційних порушень, що спостерігаються в дорослих пацієнтів із COVID-19, викликають занепокоєння у зв'язку з підвищеним ризиком більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень у реконвалесцентів, що спрямовує думку науковців на доцільність проведення певних досліджень у дітей з метою виявлення і систематизації предикторів розвитку таких уражень та їхньої профілактики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. (2020, Jul 11). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology*. 39: 2529–2543.
- Alharthy A, Faqih F, Memish ZA, Karakitsos D. (2020). Fragile Endothelium and Brain Dysregulated Neurochemical Activity in COVID-19. *ACS Chemical Neuroscience*. 11 (15): 2159–2162. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00437.
- Berg SK, Palm P, Nygaard U et al. (2022). Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 6 (4): 240–248. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.
- Bi X, Su Z, Yan H et al. (2020). Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets*. 31; 5: 1–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
- Bonetti PO, Pumper GM et al. (2004). Noninvasive Identification of Patients With Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 44: 11.
- Bradley VC, Kuriwaki S, Isakov M et al. (2020). Unrepresentative big surveys significantly overestimate US vaccine uptake. *Nature*. 600: 695–700. doi: 10.1038/s41586-021-04198-4.
- CDC. (2021). Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Information for Pediatric Healthcare Providers. (last accessed 25.06.2021). URL: <https://www.cdc.gov/mis/index.html>.
- Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. (2020). COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction *Front. Physiol.* 11: 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
- Data and analysis from Census 2021. (2021). COVID-19 Schools Infection Survey, England: Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in school pupils and staff: July 2021. *Statistical bulletin*. URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/covid19schoolsinfectedsurveyenglandprevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectioninschoolpupilsandstaff/july2021> (last accessed 28.09.2021).
- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK et al. (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 4 (9): 669–677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
- De Andrade SA, de Souza DA, Torres AL et al. (2022). Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis. *Front. Cell. Infect. Microbiol., Sec. Clinical Microbiol.* 12: 896972. doi: 10.3389/fcimb.2022.896972.
- Del Turco S, Vianello A, Ragusa R et al. (2020). COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb. Res.* 196: 143–151. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.
- Endemann DH, Schiffrin EL. (2004). Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15 (8): 1983–1992. doi: 10.1097/O1.ASN.0000132474.50966.
- Fraga-Silva RA, Pinheiro SVB, Gonçalves ACC et al. (2008). The antithrombotic effect of angiotensin-(1–7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med.* 14: 28–35. doi: 10.2119/2007-00073.

15. Gao Y-P, Zhou W, Huang P-N et al. (2022). Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. *Front. Med.* 9: 809033. doi: 10.3389/fmed.2022.809033.
16. Gewaltig MT, Kojda G. (2002). Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res.* 55 (2): 250–260. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00327-9.
17. Gustafson D, Raju S, Wu R et al. (2020). Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 40 (8): 1818–1829. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314558.
18. Han H, Yang L, Liu R et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 58: 1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
19. Horodkova Yu V, Kurochkin Mlu, Davydova AH, Podlianova OI. (2022). Klinichni proiavy urazhennia sertsevo-sudynnoi systemy u ditei yak naslidok perenesenoj koronavirusnoi khvoroby (COVID-19) (klinichniy vupadok). *Zaporizkyi medychnyi zhurnal.* 3 (132): 375–380. [Городкова ЮВ, Курочкин МЮ, Давидова АГ, Подліанова ОІ. (2022). Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у дітей як наслідок перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (клінічний випадок). *Запорізький медичний журнал.* 3 (132): 375–380].
20. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP et al. (2020). COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 75 (1): 7–11. doi: 10.3233/CH-209007.
21. Kholboiev SB, Yusupov ShA, Yuldashova NE. (2021). Rezultaty sposterezhenia za osobamy, yakі perenesly COVID-19, na pervynni lantsi okhorony zdorov'ia. *Infektsiini khvoroby.* 1 (103): 18–22. [Холбоев СБ, Юсупов ША, Юлдашова НЕ. (2021). Результати спостереження за особами, які перенесли COVID-19, на первинній ланці охорони здоров'я. *Інфекційні хвороби.* 1 (103): 18–22].
22. Kovalenko SV. (2020). Dosvid zastosuvannia metodiv syndromno-patohenetichnoi terapii pry pnevmonii, sprychynenii COVID-19, v umovakh pulmonolohichnoho viddillennia. *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia».* 13–14: 481–482. [Коваленко СВ. (2020). Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя».* 13–14: 481–482].
23. Kouyama Y. (2013). Endothelin systems in the brain: Involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. *Biomolecular Concepts.* 4 (4): 335–347. doi: 10.1515/bmc-2013-0004.
24. Lapi D, Stornaiuolo M, Sabatino L et al. (2020). The pomace extract taurisolo protects rat brain from ischemia-reperfusion injury. *Front. Cell. Neurosci.* 14: 3. doi: 10.3389/fncel.2020.00003.
25. Lytvyn HO, Stasiv MV. (2022). Pandemiia COVID-19 tryvalisti u dva roky: problemni pytannia pediatrii ta shliakhy yikh vyrishennia. *Infektsiini khvoroby.* 108: 58–72. [Литвин ГО, Стасів МВ. (2022). Пандемія COVID-19 тривалістю у два роки: проблемні питання педіатрії та шляхи їх вирішення. *Інфекційні хвороби.* 108: 58–72].
26. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
27. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. (2020). COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet.* 395 (10239): 1758–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5.
28. Marchetti M. (2020). COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann. Hematol.* 99: 1701–1707. doi: 10.1007/s00277-020-04138-8.
29. Marder W, Khalatbari S, Myles JD et al. (2011, Sep). Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 70 (9): 1550–1555. doi: 10.1136/ard.2010.148031.
30. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. (2020). Immunomechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2: e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
31. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. (2020). The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 19 (6): 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
32. Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. (2021). Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 5: 708–718. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
33. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P et al. (2021). Risk factors for long COVID in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J.* 59 (2): 2101341. doi: 10.1183/13993003.01341-2021.
34. Page AV, Liles WC. (2013). Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence.* 4 (6): 507–516. doi: 10.4161/viru.24530.
35. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *JTH.* 18 (7): 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
36. Pober JS, Sessa WC. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 7: 803–815. doi: 10.1038/nri2171.
37. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. (2020). The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care.* 24 (353): 1–8. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
38. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J et al. (2013). The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 9 (10): 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
39. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U et al. (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 18 (7): 1747–1751. doi: 10.1111/jth.14854.
40. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M et al. (2020). Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 20:343–344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.
41. Sagaydachniy AA. (2018, Sep). Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 3: 5–22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
42. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B et al. (2021). Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open.* 11 (8): e052838. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052838.
43. Urano T, Suzuki Y. (2012). Accelerated fibrinolysis and its propagation on vascular endothelial cells by secreted and retained tPA. *J Biomed Biotechnol.* 208108. doi: 10.1155/2012/208108.
44. Varga Z, Flammer A, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 395 (2): 1417–1418.
45. Wright FL, Vogler TO, Moore EE et al. (2020). Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg.* doi: 10.1016/j.jamcollsurg.

Відомості про авторів:

Матвієнко Ірина Миколаївна — к. мед. н., ст. н. с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-0031-9957>.

Ігнатова Тетяна Борисівна — к. мед. н., ст. н. с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-1052-0275>.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2023 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

УДК 616.379-008.64:616.718.5-006.34-053-036.1

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, О.В. Куцак, В.Ю. Пасік, О.П. Федчишен

Хондробластна остеосаркома проксимального відділу лівої великогомілкової кістки на тлі муковісцидоз-асоційованого цукрового діабету. Клінічний випадок

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 123-130; doi 10.15574/PP.2023.93.123

For citation: Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Pasik VYu, Fedchyshen OP. (2023). Chondroblastic osteosarcoma of the proximal left tibia in the setting of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 123-130. doi: 10.15574/PP.2023.93.123.

Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет (МВЦД) є рідкісною патологією, що об'єднує генетично детерміновану системність з ураженням залоз екзокринної секреції, що призводить до ранніх проявів хвороби, чіткого загострення та хронізації процесу, з можливими ускладненнями в перебудові кісткової тканини з виникненням злоякісних пухлин.

Мета — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями проявів, діагностики та перебігу хондробластної остеосаркоми в дитини з МВЦД.

Описано та наведено особливості клінічного перебігу та диференційної діагностики остеосаркоми проксимального відділу лівої великогомілкової кістки на тлі МВЦД у дитини. Висвітлено основну діагностичну цінність анамнезу, клінічної картини, лабораторних, інструментальних, імуногістохімічних і мікроскопічних методів дослідження, зокрема біопсії цієї пухлини. Мікроскопічне дослідження біоптату тканини виявило чергування ділянки атипової хрящової тканини, що відповідають будові хондросаркоми 1–2 см, ділянки солідних проліфератів атипових фібробластоподібних клітин і ділянки атипової та фібробластної тканини, що містять елементи атипового остеогенезу. Періостально — безладно орієнтовані кісткові фрагменти на місці кортикальної пластинки, а також ураження нижнього метафізу стегна та верхнього метафізу великогомілкової кістки, поблизу колінного суглоба.

Проведене імуногістохімічне дослідження вказало на чітку диференційну діагностику наявних позитивних на CD99 (DAKO, клон 12E7) клітин пухлини. Частина клітин позитивні на SATB2 (Cell Marque, клон EP281); клітини пухлини негативні на S-100 — SOX-10. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають хондробластній остеосаркомі.

Остеосаркома з генетичними, метаболічними та апластичними ознаками, що розвивається на тлі обтяженого коморбідного фону, значно ускладнює діагностику, передбачає певні зміни лікувальної тактики МВЦД (корекцію профілактичної та базисної терапії, метаболічних і токсичних порушень), у тому числі викликаних хіміотерапевтичним лікуванням.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хондробластна остеосаркома, муковісцидоз-асоційований цукровий діабет.

Chondroblastic osteosarcoma of the proximal left tibia in the setting of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Clinical case

V.M. Dudnyk, V.H. Furman, O.V. Kutsak, V.Yu. Pasik, O.P. Fedchyshen

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) is a rare pathology that combines genetically determined systemicity with damage to the exocrine glands, which leads to early manifestations of the disease, a clear exacerbation and chronicity of the process, with possible complications in bone remodeling with the occurrence of malignant tumors.

Purpose — to acquaint practitioners with the peculiarities of manifestations, diagnosis and course of chondroblastic osteosarcoma in a child with CFRD.

Features of the clinical course and differential diagnosis are described and given osteosarcoma of the proximal part of the left tibia against the background of CFRD in a child. The main diagnostic value of history, clinical picture, laboratory, instrumental, immunohistochemical and microscopic research methods was highlighted, in particular, a biopsy of this tumor. Microscopic examination of tissue biopsy revealed alternating areas of atypical cartilaginous tissue corresponding to the structure of chondrosarcoma 1–2 cm, solid proliferates of atypical fibroblast-like cells and areas of atypical and fibroblastic tissue containing elements of atypical osteogenesis. Periosteally — randomly oriented bone fragments at the place of the cortical plate, as well as impressions of the lower metaphysis of the thigh and the upper metaphysis of the tibia, near the knee joint.

The immunohistochemical examination showed a clear differential diagnosis of the existing CD99-positive tumor cells (DAKO, clone 12E7). Some cells were positive for SATB2 (Cell Marque, clone EP281); tumor cells were negative for S-100 — SOX-10. The histological picture and immunophenotype of the tumor cells correspond to chondroblastic osteosarcoma.

Osteosarcoma with genetic, metabolic and aplastic features developing in the setting of a comorbid background significantly complicates diagnosis and requires certain changes in the treatment tactics of CFRD (correction of prophylactic and basic therapy, metabolic and toxic disorders, including those caused by chemotherapy).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, chondroblastic osteosarcoma, cystic fibrosis related diabetes.

Вступ

Злоякісні новоутворення (ЗН) у дітей є традиційно об'єктом підвищеної уваги світової медичної спільноти. Щороку в Україні реєструється близько 1000 нових випадків захворювання у дітей на ЗН (11–13 випадків на 100 тис. дитячого населення). Первинна захворюваність на ЗН по Вінницькій області в середньому становить 30–40 дітей, що відповідає 14–16 випадкам на 100 тис. дитячого населення області. Питома вага ЗН кісток і суглобових хрящів у віковій категорії від 0 до 18 років по Україні для хлопчиків дорівнює 6,2%, для дівчаток — 8,5%. Унаслідок злоякісних пухлин різних форм помирає понад 400 дітей — 4–6 випадків на 100 тис. дитячого населення [14].

Остеосаркома — одна з первинних пухлин кісток, яка найчастіше зустрічається в дітей. За частотою ця пухлина посідає 6-те місце серед усіх пухлин дитячого віку, виникає з клітин, здатних до кісткоутворення, і є дійсною пухлиною кістки. Гендерна особливість захворювання вказує на переважання в ранньому віці дівчаток, у яких у цей період кістковий вік більший, ніж у хлопчиків, у старшому віці переважають хлопчики [1].

Остеосаркома є злоякісною пухлиною, у якій неопластичні клітини формують остеїд або атипові структури кісткових балок. Згідно з міжнародною класифікацією пухлин кісток, до остеосаркоми належить декілька різновидів ЗН зі своєрідними клінічними і патогістологічними ознаками, які характеризуються різним ступенем біологічної агресивності. Часто розвиток пухлини має добрий зв'язок зі швидким ростом кістки. Діти, які страждають на остеосаркому, вищі на зріст порівняно з віковою нормою, і хвороба уражує частини скелета, що найшвидше ростуть. Рідше остеосаркоми асоціюються з перенесеною травмою. Доброякісні пухлини підвищують ризик захворювання на остеосаркому. В патогенезі остеогенної саркоми важливу роль відіграє пухлиносупресуючий ген р53. Окрім того, на розвиток пухлини впливає інактивація інших пухлиносупресуючих генів — RBL (ретинобластомасупресуючий ген), DCC-ген (DCC netrin 1 ресептор), виділений із клітин колонокарциноми (ген локалізований у довгому плечі 18-ї хромосоми) [1,13,20].

За морфологією картина остеосаркоми пістрява, має зернисту структуру, пухлинні розростання заміщують упорядковану нормальну структуру і поширюються кістково-мозковим каналом, руйнуючи кортикальну пластин-

ку. За даними мікроскопічного дослідження, тканина містить включення хрящових структур і тяжисті прошарки, що відповідають фібропластичним ділянкам. Періостально — безладно орієнтовані кісткові фрагменти на місці кортикальної пластинки. Суглобові поверхні уражуються рідко [11].

За клінічною поведінкою остеосаркорми поділяються на дві групи, які відрізняються ступенем агресивності та локалізацією в кістці: центральні (медулярні) і периферичні (поверхневі).

У дітей пухлина частіше уражує нижній метафіз стегна або верхній метафіз великогомілкової кістки, поблизу колінного суглоба, зрідка — верхній метафіз плечової кістки, кістки хребта, таза і черепа. Новоутворення кісток у дітей з муковісцидозом (МВ) зустрічаються вкрай рідко [19].

Дефіцит і прогресуюче зниження щільності кісткової тканини є очікуваним вторинним проявом МВ на тлі екзокринної недостатності з мальабсорбцією кальцію, жиророзчинних вітамінів D і K (кофактора карбоксилази, який перетворює неактивний остеокальцин в активну форму). Погіршується процес набору кісткової маси із затримкою статевого розвитку та гіпогонадізмом. Наявність хронічного інфекційного процесу також може посилювати кісткову резорбцію. У 2007 р. S. Shead та співавт. довели потенційний зв'язок між мутацією CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) і остеопорозом, виявивши у зрізах кісткової тканини експресію CFTR в остеобластах і остеоцитах, недавно включених у кісткову тканину. Ступінь ремоделювання кістки визначається взаємодією між остеобластами та остеокластами. Ліганд-рецепторна система RANK/RANKL/OPG (receptor activator of nuclear transcription factor NF- κ B, its ligand and natural inhibitor osteoprotegerin) — ключова ланка гомеостазу кісткової тканини, яка безпосередньо регулює диференціювання остеокластів і остеолізис. Доведено, що за мутації гена CFTR включається багатофакторний механізм порушення кісткоутворення, що стає причиною розвитку остеопорозу у хворих на МВ [5,7].

Муковісцидоз зберігає свою високу медико-соціальну значущість, що пов'язано з низькою тривалістю життя хворих, раннім формуванням ускладнень, ранньою інвалідизацією, проблемами своєчасної діагностики, складнощами лікування і високим рівнем смертності.

Частота МВ у світі становить 1:2500–3000 новонароджених, в Україні — 1:3364 новонароджених. Клінічні прояви захворювання розвиваються тільки в гомозигот з аномальним геном CFTR, у його носіїв зазвичай не виявляється жодних симптомів захворювання. Ген CFTR має у своєму складі 27 екзонів, охоплює 250 тис. пар нуклеотидів і розташовується всередині довгого плеча 7-ї хромосоми. Ген кодує синтез однойменного білка на рибосомах ендоплазматичного ретикулуму більшості епітеліальних клітин (потових, слинних, залозах у бронхах, підшлунковій залозі, кишечнику, уrogenітальному тракті). CFTR переміщається секреторним шляхом до клітинної поверхні, де розташовується в біліпідному шарі мембрани та функціонує як прямий активатор аніонного транспорту [2,4,8].

На думку деяких дослідників, взаємозв'язок розвитку остеопорозу з мутацією CFTR дає змогу припустити, що в майбутньому заходи щодо підтримки нутритивного статусу та дихальної функції для нормального розвитку кісток і зниження частоти переломів будуть безуспішними. На цей час вищезазначене питання повністю не вирішене, є аргументи як за цю думку, так і проти неї. Докази, що такий зв'язок існує, вперше отримано на лабораторних тваринах. Т.С. Dockendorff та співавт. показали, що кістки 3-тижневих мишей CFTR^{-/-} з нормальним нутритивним статусом і без вираженого ураження легень характеризуються тяжкою остеопенією трабекулярної та кортикальної кісткової тканини внаслідок зниження кісткового формування та вираженого збільшення швидкості кісткової резорбції [2,4,8]. У дослідженні виявлено остеопенію та структурну патологію зрілого скелета дорослих мишей з дефіцитом CFTR за відсутності загрозливих життю уражень дихальної системи та підшлункової залози. Тим самим підтверджено, що відсутність функції CFTR безпосередньо призводить до порушення кісткового метаболізму. S.L. King та співавт. опубліковано дані одномоментного дослідження за участю 88 дорослих хворих на МВ, в якому вперше встановлено взаємозв'язок низької мінеральної щільності кісток (МЩК) поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна з F508del — найчастішою для білої раси мутацією гена CFTR [9,10]. Незважаючи на те, що раніше подібні дослідження вже проводилися, у них не встановлена дана кореляція. Ця публікація викликала значний інтерес до генетичного взаємозв'язку МВ і кістко-

вого захворювання. Припущено, що можливі механізмами можуть бути прямий вплив на функцію хлорних каналів або взаємодія з іншими іонними каналами в клітинах, що беруть участь у кістковому метаболізмі (у кишечнику, нирках, парацитоподібних залозах і кістках) [9]. E.F. Shead та співавт. [18] опубліковано докази експресії CFTR у людських остеобластах, остеocyтах та остеокластах, проте на той час функціональна значущість цього дослідження залишилася неясною. Нещодавно L. Le Heon та співавт. [12] показано, що інгібування функції CFTR хлорних каналів призводить до значного зниження продукції остеопротегерину (ендогенного інгібітора мембранозв'язуючого фактора некрозу пухлини) та збільшення секреції простагландину E2 у культурі первинних людських остеобластів. Це дає змогу припустити, що втрата активності CFTR може призводити до збільшення кісткової резорбції через зниження рівня остеопротегерину і збільшення продукції простагландину E2.

Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет (МВЦД) визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я як окрему нозологію в етіологічній класифікації ЦД (ISPAD, 2009). ЦД при МВ належить до 3-ї групи: «III. Інші специфічні типи цукрового діабету. С. Хвороби екзокринної частини підшлункової залози». МВЦД має риси як ЦД 1-го типу, так і ЦД 2-го типу, але відрізняється від них, що обумовлює унікальний підхід до діагностики та лікування захворювання. В основі розвитку МВЦД лежить порушення структури острівців Лангерганса підшлункової залози, що виникає за рахунок фіброзу і жирового переродження залози. Передбачається, що в патогенезі ЦД при МВ важливо враховувати ще інсулінорезистентність. Резистентність до інсуліну знижується внаслідок хронічного інфекційного процесу, високого рівня кортизолу, що виділяється внаслідок хронічної інфекції як стресової ситуації, а також внаслідок застоювання кортикостероїдів. МВЦД частіше виникає в пацієнтів при МВ з тяжкими мутаціями (I–III класи) та в осіб жіночої статі. За даними Європейського реєстру, у 20% пацієнтів зафіксовано МВЦД з мутаціями I–III класів і лише у 1,5% — з мутаціями IV–V класів [15–17].

У хворих на МВ за сучасними стандартами щорічно досліджують стан вуглеводного обміну, що збільшує частоту виявлення ЦД серед таких хворих. За даними моніторингу медичного центру Середнього Заходу (США), нормаль-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

на толерантність до глюкози у хворих на МВ встановлено лише у 50% дітей і у 25% дорослих, а ЦД діагностовано у 9% дітей, 26% підлітків і 35% хворих віком 20–29 років [15]. ЦД при МВ асоціюється з погіршенням функції легень, нераціональним харчуванням і зниженням рівня виживання порівняно з пацієнтами, хворими на МВ без ЦД. У ретроспективному аналізі 448 пацієнтів з МВ, яких динамічно спостерігали протягом 10 років, виявлено 25% виживання при МВЦД, у 30 років порівняно з 60% у хворих без ЦД, обумовленого МВ. Нещодавно описано виражені статеві відмінності рівня виживання при МВЦД, з медіаною виживання в 47 і 49 років для чоловічої статі порівняно з 31 роком для жіночої статі. Тим не менше, ці статеві відмінності не встановлено в нещодавньому дослідженні 17-річної проспективної когорти із 237 французьких дітей з МВ [15–17].

Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет розвивається поступово, і в пацієнтів роками може не бути клінічної симптоматики, що ускладнює ранню діагностику ЦД. Про наявність МВЦД можуть свідчити такі симптоми: поліурія чи полідипсія; складно набирати чи підтримувати певну вагу, незважаючи на раціональність харчування; порушення зросту; затримка пубертату; незрозуміле погіршення легеневої функції. Лабораторні особливості МВЦД: відсутність кетоацидозу; зниження білка; відсутність гіперліпідемії; зниження кількості тромбоцитів і факторів згортання. Тривалість життя пацієнтів з МВЦД нижча порівняно з пацієнтами з МВ без ЦД: медіана виживання в пацієнтів з МВЦД — 24 роки порівняно з 32 роками в пацієнтів з МВ без ЦД. За 2–4 роки до манифестації ЦД погіршуються показники нутритивного статусу і дихальної функції. Мікроангіопатичні ускладнення зустрічаються рідко до 10 років [3,15]. Одним із клінічних проявів МВЦД є ознаки остеопорозу кісток.

Крім того, низький рівень вітаміну D у пацієнтів з МВ підтверджено понад 20 дослідженнями, виконаними в різних країнах світу, розташованих на різних географічних широтах. Як і у людей, які не страждають на це захворювання, про нестачу вітаміну D свідчить рівень 25-гідроксिवітаміну D₃ (25ОНD) у сироватці крові <30 нг/мл (<75 нмоль/л). За даними недавніх публікацій центрів муковісцидозу, >90% пацієнтів мають нестачу вітаміну D [3,6]. Причинами цього явища є: зменшення абсорб-

ції вітаміну D в кишечнику внаслідок панкреатичної екзокринної недостатності; порушення гідроксилування вітаміну D в печінці; зниження рівня вітаміну D-зв'язуючого білка; уникнення перебування на сонці через фотосенсибілізації в разі застосування деяких антибіотиків; недостатність жирової тканини [6]. Тяжкий дефіцит вітаміну D призводить до розвитку рахіту в дітей та остеомалачії в дорослих, проте ці захворювання рідко описуються в пацієнтів з МВ. Передбачуваний взаємозв'язок між МЩК і рівнем вітаміну D не підтверджено в метааналізі, і причиною невдачі вважається багатфакторіальність низької МЩК у хворих на МВ, а також сезонні коливання рівня вітаміну D в сироватці [3,6,8]. Як і зниження МЩК, дефіцит вітаміну D посилюється з віком і тяжкістю захворювання. Виявлено пряму кореляцію між концентрацією 25ОНD та ОФВ₁ (об'ємом форсованого видиху) [8].

Унікальність цього випадку полягає в тому, що МВЦД є рідкісною патологією, що об'єднує генетично детерміновану системність з ураженням залоз екзокринної секреції, що призводить до ранніх проявів хвороби, чіткого загострення та хронізації процесу, з можливими ускладненнями в перебудові кісткової тканини з виникненням злоякісних пухлини.

Мета дослідження — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями проявів, діагностики та перебігу хондробластної остеосаркоми в дитини з МВЦД.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хворий С., віком 13 років, спостерігається в клініці з 4-місячного віку з діагнозом «Муковісцидоз (генотип: delF508) з панкреатичною недостатністю, хронічний бронхіт з множинними бронхоектазами, вторинна легенева гіпертензія. Хронічна колонізація *St. aureus*. Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет 1-го типу» (діагноз встановлено 1,5 року назад).

Відомо, що дитина від І вагітності, яка перебігала без особливостей. Маса дитини при народженні — 3100 г, з тижневого віку спостерігалися прояви кишкового синдрому. У 4-місячному

віці діагностовано МВ з панкреатичною недостатністю. Ферментативна терапія креоном була ефективною, зменшилися прояви кишкового синдрому. Завдяки застосуванню профілактичної терапії (інгаляційна терапія, фізіо- і кінезітерапія, профілактична антибактеріальна терапія) бронхолегеневі загострення спостерігалися рідко. Затримки психомоторного розвитку не було. В 11-річному віці з'явилися клінічні ознаки полідипсії, поліфагії та поліурії, втрата ваги. Діагностовано МВЦД. Призначено терапію інсулінами короткої та пролонгованої дії. Перебіг ЦД характеризувався появою кетоацидозу, різкими коливаннями рівня цукру крові. Після приєднання ЦД спостерігалися частіші загострення хронічного бронхіту. Бронхоекстатичні зміни легень прогресували.

За місяць після травми лівої гомілки у хворого з'явився пухлинний утвір у ділянці лівого колінного суглоба. Хлопчика госпіталізовано для обстеження до онкогематологічного відділення.

Скарги на біль у верхній третині лівої гомілки, в останній місяць — припухлість по передньо-медіальній поверхні верхньої третини гомілки та нічний біль у цій ділянці.

Проведено біопсію з імуногістохімічним дослідженням пухлини. Результати біопсії тканин з патологічного вогнища в ділянці верхньої третини великогомілкової кістки: матеріал — фрагменти пухлинної тканини неоднорідного складу. У біоптаті чергуються ділянки атипової хрящової тканини, що відповідають будові хондросаркоми 1–2 см, ділянки солідних проліфератів атипових фібробластоподібних клітин і ділянки атипової та фібробластної тканини, що містять елементи атипового остеогенезу. Найчастіше атипові остеоїдно-кісткові скупчення зустрічаються серед проліфератів атипових фібробластичних форм, атипові остеобласти та остецити знаходяться в стані вираженої дистрофії. **Гістологічний висновок:** остеосаркома, центральна звичайна, остеобластично-хондробластичний підтип, високого ступеня злоякісності, G3.

Імуногістохімічне дослідження біоптату: клітини пухлини позитивні на CD99 (DAKO, клон 12E7), частина клітин позитивна на SATB2 (Cell Marque, клон EP281); клітини пухлини негативні на S-100, SOX-10. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають хондробластній остеосаркомі.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено **клінічне та лабораторно-інструментальне** дослідження. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 137 г/л, еритроцити — $5,18 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,41 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 2%, сегментоядерні — 68%, лімфоцити — 22%, моноцити — 8%, тромбоцити — 220×10^9 /л; швидкість осідання еритроцитів — 28 мм/год; контроль цукрів — цукор крові на замісній терапії креоном від 4 г/л до 13 г/л.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 78 г/л, білірубін загальний — 9,2 мкмоль/л, прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 9,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 22,1 U/l, аспартатамінотрансфераза — 18,8 U/l, сечовина — 5,0 ммоль/л, креатинін — 41,9 ммоль/л, калій — 4,5 ммоль/л, натрій — 145 ммоль/л, хлориди — 112,7 ммоль/л, лужна фосфатаза — 413 Од/л (норма — 74–390 Од/л). РНК вірусу гепатиту С та В — не виявлено.

Клінічний аналіз сечі — без особливостей. Мікроальбумін сечі — 20,17 мкг/мл (норма — 20 мкг/мл).

Бактеріологічний посів мокротиння: *Staphylococcus aureus* (поодинокі колонії).

Копрограма: м'язові волокна перетравлені — небагато, нейтральний жир +++ , місцями клітковина, неперетравлена, — багато.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка +1,0 см нижче краю реберної дуги, ехогенність звичайна; жовчний міхур деформований, 37×18 мм, ехонегативний; підшлункова залоза, селезінка без особливостей; нирки: ехогенність звичайна, не збільшені; мезентеріальні лімфовузли не збільшені.

Магнітно-резонансна томографія м'яких тканин лівого колінного суглоба: не відмічається дегенеративних структурних змін менісків і не визначається розривів латерального та медіального меніску. Крайових загострень немає (формування мінімальних крайових остеофітів). Визначається незначна кількість випоту в порожнині суглоба та навколосуглобових сумках (у препателлярній). Відмічається додаткове об'ємне утворення проксимальної частини великогомілкової кістки більш медіально із вираженим періостальним компонентом (рис. 3 а, б), воно гетерогенне з гіперінтенсивними ділянками в режимі T2 із жиропригніченням, гіпоінтенсивне на T1 із частковим «здуттям» кістки (рис. 1, 3 а, б), відмічається порушення кортикального шару. Спостерігається нерівномірний

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



Рис. 1. Хондробластна остеосаркома проксимального відділу великогомілкової кістки

набряк прилеглих тканин, більше по медіальній і дорзальній поверхні в довжину не менше ніж на 81 мм (рис. 2 а, б). Після контрастування відмічається нерівномірне накопичення кон-

трасту, ці патологічні ділянки прилягають до судин і нервів дорзально в передніх відділах, але не охоплюють їх. Висновок: остеосаркома проксимального відділу великогомілкової кістки (рис. 4, 5 а, б).

Дані **мультиспіральної комп'ютерної томографії** органів грудної клітки, черевної порожнини, лівої кінцівки з внутрішньовенним контрастуванням «ультравіст-370». Висновок: ознаки неопроліферативного процесу проксимального метафізу великогомілкової кістки лівої нижньої кінцівки. Помірне збільшення розміру печінки і селезінки, інволютивні зміни підшлункової залози, множинні бронхоектази легень (подекуди з ознаками запальних змін), реактивна лімфаденопатія середостіння як прояв кістозного фіброзу.

Мієлограма (ліва клубова кістка, права клубова передній та задній гребні): гранулоцитарний паросток дещо розширений; еритроїдний паросток збережений, нормобластного типу; мегакаріоцитарний паросток збережений; відносна кількість бластних клітин — 0,4–1,2%; у препаратах зустрічаються макрофаги з гемо-

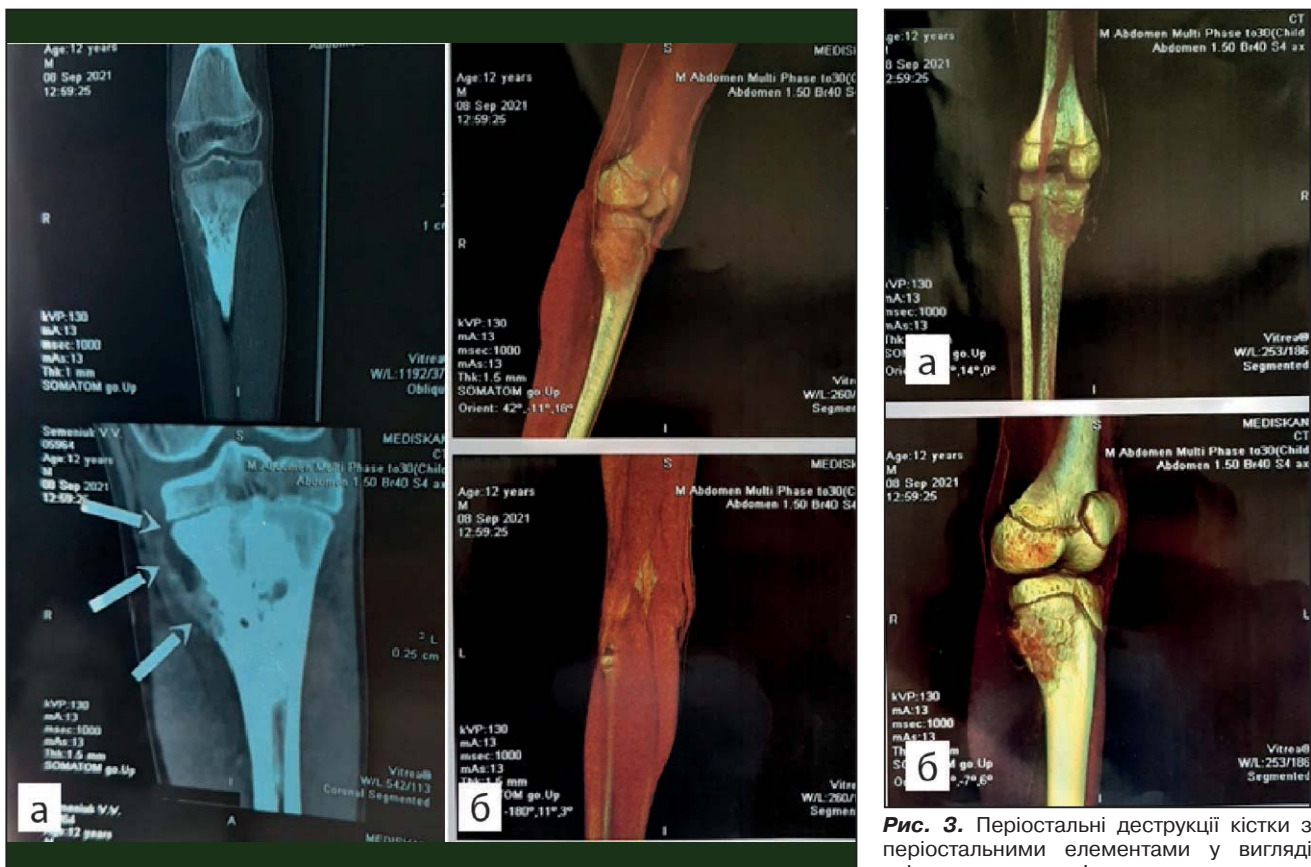


Рис. 2. Неоднорідна зміна щільності кісткової тканини з елементами наявних ділянок деструкції по медіальній (а) і дорзальній поверхні (б)



Рис. 3. Періостальні деструкції кістки з періостальними елементами у вигляді спікул з наявним м'якотканинним компонентом: а — медіальна поверхня, б — дорзальна поверхня

фагоцитозом; клітини з ознаками атипії в нада-них препаратах не виявлені.

Результат біопсії тканин патологічно-го вогнища від 09.09.2021: у верхній третині великогомілкової кістки (лабораторія CSD). Матеріал – фрагменти пухлини, що мають часточкову будову. Часточки по периферії складаються з різко плеоморфних, гіперхромних пухлинних клітин, цитоплазма нерозрізнена. У центрі часточок визначається хондроїдна строма з наявністю клітин пухлини аналогічного вигляду. На деяких ділянках клітини пухлини формують скупчення. За результатами імуногістохімічного дослідження, клітини пухлини позитивні на CD99 (DAKO, клон 12E7), частина клітин позитивна на SATB2 (Cell Marque, клон EP281); клітини пухлини негативні на S-100 – SOX-10. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають хондробластній остеосаркомі.

Лікування. Основне базисне лікування проведено хворому згідно з європейськими стандартними протоколами ведення хворих на МВ, терапія ЦД 1-го типу та інфузійна дезінтоксикаційна терапія; знеболювання.

Встановлено діагноз «Остеосаркома верхньої третини лівої великогомілкової кістки, центральна звичайна, підтип: остеобластично-хондробластичний, високого ступеня злоякісності, G3 на тлі МВЦД, хронічного бронхіту з множинними бронхоектазами».

Враховуючи агресивність перебігу хондробластної остеосаркоми на тлі генетично детермінованого захворювання МВЦД, дитина потребувала проведення інтенсивної терапії пухлини в провідному онкологічному центрі за межами України.

Остеосаркома є однією з первинних пухлин кісток, яка виникає з клітин, здатних до кісткоутворення. Розвиток остеосаркоми часто асоціюється з перенесеною травмою, але травма швидше привертає увагу лікаря і спонукає провести рентгенологічне обстеження. Структурна перебудова кісток, яка спостерігається при МВЦД у пубертатному періоді та періоді інтенсивного росту кісток, є передумовою виникнення пухлин кісток, у тому числі остеосаркоми, у найбільш типових місцях (дистальний метафіз стегнової кістки та проксимальний метафіз великогомілкової кістки). Наявність у хворого МВЦД обтяжує проведення хімотерапії остеосаркоми за рахунок виникнення токсичних ускладнень, тяжких метаболічних



Рис. 4. Хондробластна остеосаркома з періостальними змінами деструкції м'якотканинного компонента



Рис. 5. Хондробластна остеосаркома з остеобластично-хондробластним крайовим деструктивним ураженням великогомілкової кістки: а — медіальна поверхня, б — дорзальна поверхня

ускладнень ЦД, генералізації наявних бактеріальних і грибкових ускладнень. Важлива частина корекція препаратів базисної терапії МВ з панкреатичною недостатністю залежно від етапу хіміотерапії, обсягу вжитої їжі. Високий ступінь злоякісності пухлини часто потребує аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Обтяжений коморбідний стан є ускладнюючим моментом радикальної терапії у вигляді аутологічної трансплантації стовбурових клітин.

Висновки

Отже, остеосаркома з генетичними, метаболічними та апластичними ознаками, що розвивається на тлі обтяженого коморбідного фону, значно ускладнює діагностику, передбачає певні зміни лікувальної тактики МВЦД (корекцію профілактичної та базисної терапії, метаболічних і токсичних порушень), у тому числі викликаних хіміотерапевтичним лікуванням.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Baumhoer D, Böbling TO, Cates JMM et al. (2020). Osteosarcoma. In: WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), IARC Press: 403.
- Bukhari SIA, Truesdell SS, Vasudevan S. (2018). Analysis of MicroRNA-Mediated Translation Activation of In Vitro Transcribed Reporters in Quiescent Cells. Cellular Quiescence. Methods in Molecular Biology. Humana Press, New York, NY: 1686. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7371-2_18.
- Demianyshyna VV. (2020). Clinical course of cystic fibrosis in children. «Reports of Vinnytsia National Medical University». 2 (24): 227–231.
- Dockendorff TC, Labrador M. (2018). The Fragile X Protein and Genome Function. Mol. Neurobiol. 56 (1): 711–721. doi: 10.1007/s12035-018-1122-9.
- Dudnyk V, Demianyshyna V. (2018). The level of the antimicrobial peptide cathelicidin in children with cystic fibrosis. In: Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third Millennium. Collective monograph. Riga: Izdevnieciba «Baltija Publishing»: 134–147.
- Dudnyk V, Demianyshyna V. (2020). Assessment of severity of cystic fibrosis in children depending on the vitamin D status. Journal of Education, Health and Sport. 10 (9): 561–568.
- Dudnyk VM, Rudenko GM, Demianyshyna VV. (2017). Clinical characterization of children with cystic fibrosis. Reports of morphology. 1 (23): 73–76.
- Dumortier C, Danopoulos S, Velard F, Al Alam D. (2021). Bone Cells Differentiation: How CFTR Mutations May Rule the Game of Stem Cells Commitment? Front. Cell Dev. Biol. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.611921>.
- Haston CK, Li W, Li A et al. (2008). Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177: 309–315.
- King SL, Topliss DJ, Kotsimbos T et al. (2005). Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. Eur. Respir. J. 25: 54–61.
- Kumar R, Kumar M, Malhotra K, Patel S. (2018). Primary Osteosarcoma in the Elderly Revisited: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. Curr Oncol Rep. 20: 13.
- Le Heron L, Guillaume C, Velard F et al. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. J. Cyst. Fibros. 9: 69–72.
- Mirabello L, Zhu B, Koster R et al. (2020). Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. JAMA Oncol. 6: 724.
- National Cancer Registry of Ukraine. (2020–2021). Cancer in Ukraine. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine № 23. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm.
- Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA et al. (2020). Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome. J Cyst Fibros. 19: 321.
- Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE et al. (2019). Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 18: 869.
- Rayas MS, Hughan KS, Javaid R et al. (2020). 1788-P: Islet Function in Youth with Cystic Fibrosis with and without Liver Disease. Diabetes. 69: 1788.
- Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM et al. (2007). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. Thorax. 62: 650–651.
- Smeland S, Bielack SS, Whelan J et al. (2019). Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. Eur J Cancer. 109: 36.
- Zhang C, Morimoto LM, de Smith AJ et al. (2018). Genetic determinants of childhood and adult height associated with osteosarcoma risk. Cancer. 124: 3742.И

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Фурман Валентина Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6544-3273>.

Кущак Олеся Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Пасік Валентина Юрївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Федчишен Олександр Петрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9749-3232>.

Стаття надійшла до редакції 07.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2023 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com