

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME



The Journal of V. N. Karazin
Kharkiv National University

Series Medicine



Вісник Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
серія

МЕДИЦИНА

38'2019

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

**The Journal
of V. N. Karazin Kharkiv
National University**

Series «MEDICINE»

Issue 38

Since 2000

**Вісник Харківського
національного університету
імені В. Н. Каразіна**

Серія «МЕДИЦИНА»

Випуск 38

Започаткована 2000 р.

KHARKIV

2019

Journal contains articles about topical issues of modern experimental and clinical medicine.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol №11 from 06.19.2019).

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: I. V. Belozorov, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

Deputy Editor-in-Chief: T. I. Liadova, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU,

O. I. Tsivenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

J. Alpert, MD, PhD, Prof., University of Arizona (USA)

A. Aubert, MD, PhD, Prof., KU Leuven (Belgium)

Yu. V. Avdosyev, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»

O. M. Fedota, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

M.G. Grishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Hutten, PhD, Prof., Graz University of Technology (Austria)

V. M. Kovalenko, MD, PhD, Prof., Acad. of NAMSU, SE «NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology», NAMSU»

I. G. Kupnovytska, MD, PhD, Prof., IFNMU

I. V. Linsky, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

O. V. Martynenko, PhD, Dr.Sci., Prof., V. N. Karazin KhNU

T. S. Mishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

V. Z. Netyazhenko, MD, PhD, Prof., cor.memb. of NAMSU, Bogomolets NMU

Ye. Ya. Nikolenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Pastor, MD, PhD, Prof., University of Barcelona (Spain)

M. M. Popov, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

P. I. Poteiko, MD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU

O. S. Protsenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

G. Raimondi, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy)

V. M. Sokrut, MD, PhD, Prof., DonNMU

V. Verteletskyi, MD, PhD, Prof., foreign member of NASU, University of South Alabama (USA)

A. Wolfgang, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)

I. A. Zupanets, MD, PhD, Prof., NUPh

Executive Secretary: M. S. Matvieienko, Assistant

Editorial address:

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody Square, 6,

V. N. Karazin Kharkiv National University,

School of Medicine,

tel./fax (057) 702-04-55, tel. 707-54-50,

E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Articles were internal and external reviewed.

Certificate about the state registration:

KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015

The journal is a professional in the field of medical sciences: Decree No. 747 of MES of Ukraine from 07.13.2015. With changes from 12.21.2015,

Decree No. 1328.

© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2019.

Вісник містить статті, про актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 11 від 19.06.2019).

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор: I. V. Belozorov, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

Заступник головного редактора: T. I. Лядова, д.мед.н., проф, ХНУ імені В. Н. Каразіна,

O. I. Цівенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Дж. Альперт, д. мед.н., проф., Аризонський університет (США)

A. Ауберт, д. мед.н., проф., КУ Лейвен (Бельгія)

Ю. В. Авдосьєв, д.мед.н., проф., ДУ «ІЗНХ імені

В. Т. Зайцева НАМНУ»

O. M. Федота, д.біол.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

M. G. Грищенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

G. Хуттен, д. техн.н., проф., Технічний університет

Грац (Австрія)

V. M. Коваленко, д. мед.н., проф., акад. НАМНУ, ДУ

«ННЦ «Інститут кардіології імені академіка

М. Д. Стражеска» НАМНУ»

I. G. Купновицька, д. мед.н., проф., ІФНМУ

I. V. Лінський, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

O. V. Мартиненко, д.мат.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

T. S. Міщенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

V. Z. Нетьяженко, д. мед.н., проф., чл.-кор. НАМНУ,

НМУ імені О. О. Богомольця

Є. Я. Ніколенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

H. Пастор, д. мед.н., проф., Університет Барселони

(Іспанія)

M. M. Попов, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

P. I. Потейко, к. мед.н., доцент, ХНУ імені

В. Н. Каразіна

O. S. Проценко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В.Н. Каразіна

G. Раймонди, д. мед.н., проф., Римський університет

Ла Салієнца (Італія)

V. M. Сокрут, д. мед.н., проф., ДонНМУ

V. Вертелецький, д. мед.н., проф., іноз. член НАНУ,

Університет Южної Алабами (США)

A. Вольфганг, д. мед.н., проф., Університет Виттен-

Хердеке (Німеччина)

I. A. Зупанець, д. мед.н., проф., НФаУ

Відповідальний секретар: M. S. Матвієнко, асистент

Адреса редакційної колегії:

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,

Харківський національний університет

імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,

тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,

E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідоцтво про державну реєстрацію:

КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015

Видання є фаховим у галузі медичних наук: Наказ МОН України № 747 від 13.07.2015 року. Зі змінами 21.12.2015 року, наказ № 1328.

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2019.

CONTENTS

ЗМІСТ

Clinical researches	Клінічні дослідження	
<i>Chernusky V. G., Popov M. M., Letyago H. V., Govalenkova O. L., Evdokymova T. V., Tolmachova S. R., Popova A. M.</i> AUTOIMMUNE REACTIONS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA INDUCED BY HETEROPHILIC ANTIGENS OF MICROORGANISMS OF BRONCHOGENIC SYSTEM	<i>Чернуський В. Г., Попов М. М., Летьаго Г. В., Говаленкова О. Л., Євдокимова Т. В., Толмачова С. Р., Попова А. М.</i> АУТОІМУННІ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ, ІНДУКОВАНІ ГЕТЕРОФІЛЬНИМИ АНТИГЕНАМИ МІКРООРГАНІЗМІВ БРОНХОЛЕНЕГЕНОЇ СИСТЕМИ	5
<i>Iskiv M. Yu., Lukyanenko N. S.</i> THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS AGAINST FIBRYLOGENESIS DISORDERS	<i>Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С.</i> РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ З ПІСЛОНЕФРИТОМ НА ФОНІ ПОРУШЕННЯ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ	14
<i>Khvorostov Eu. D., Tsivenko O. I., Bychkov S. O., Hrynov R. M., Zakharchenko Yu. B.</i> BILE LEAK SYNDROME AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY	<i>Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Бичков С. О., Гриньов Р. М., Захарченко Ю. Б.</i> СИНДРОМ ЖОВЧОВИТІКАННЯ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ	26
<i>Kolesnyk Yana</i> PREDICTION OF PROLONGED COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN ON THE BASIS OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF LYMPHOCYTES OF BLOOD	<i>Колесник Я. В.</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТЯЖНОГО ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ НА ПІДСТАВІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ	33
<i>Liadova T. I., Volobuieva O. V., Pavlikova K. V., Sorokina O. G., Gololobova O. V., Kozlov O. P.</i> RESEARCH OF DYNAMICS OF IMMUNE RESPONSE INDICATORS IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS	<i>Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Павлікова К. В., Сорокіна О. Г., Гололобова О. В., Козлов О. П.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР	39
<i>Matvieienko M S., Baranova N. V., Kozlova T. V., Matvieienko S. V., Gryshchenko A. V., Sukesh Arora</i> ANALYSIS OF ACUTE AND EARLY PERIODS COMPLICATIONS OF TRAUMATIC DISEASE IN SEVERE POLYTRAUMA	<i>Матвієєнко М. С., Баранова Н. В., Козлова Т. В., Матвієєнко С. В., Грищенко А. В., Сукеш Арора</i> АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ТА РАНЬОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПРИ ПОЛІТРАВМІ	49
<i>Shevchenko N. S., Voloshyn K. V., Zimnytska T. V., Rakovska L. O., Holovko T. O., Panko N. O.</i> LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH VARIOUS CLINICAL FORMS OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA	<i>Шевченко Н. С., Волошин К. В., Зімницька Т. В., Раковська Л. О., Головка Т. О., Панько Н. О.</i> РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ДІТЕЙ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ	56
<i>Veresnyuk Nataliya</i> EFFECT OF UNICORNuate UTERUS ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH	<i>Вереснюк Н. С.</i> ВПЛИВ ОДНОРОГОЇ МАТКИ НА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ	63

<i>Volyanskiy A. Y., Klisa A. O., Kuchma M. V., Karlova T. O., Zvereva N. V.</i> EVALUATION OF AN IMMUNITY STATUS AGAINST MEASLES OF MEDICAL STAFF IN KHARKIV CITY	<i>Волянський А. Ю., Кліса А. О., Кучма М. В., Карлова Т. О., Зверева Н. В.</i> ОЦІНКА НАПРУЖЕНОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КОРУ У МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ м. ХАРКІВ	72
Review	Огляд	
<i>Shargorodska Yevgenia</i> CONGENITAL DISEASES OF THE HEART AMONG NEWBORNS: GENETIC ASPECTS (LITERATURE REVIEW)	<i>Шаргородська Є. Б.</i> ВРОДЖЕНІ ВАДИ СЕРЦЯ СЕРЕД НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	79

Clinical researches

УДК 616.248-053.2/5:616-008.87

DOI: [10.26565/2313-6693-2019-38-01](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-01)

АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГЕТЕРОФИЛЬНЫМИ АНТИГЕНАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Чернуский В. Г., Попов Н. Н., Летяго А. В., Говаленкова О. Л., Евдокимова Т. В., Толмачова С. Р., Попова А. Н.

Введение. На современном этапе в этиопатогенезе развития бронхиальной астмы (БА) у детей вне зависимости от формы заболевания одно из ведущих мест принадлежит микробному фактору.

Цель. Изучение развития аутоиммунных реакций к клеточно-тканевым структурам трахеи, бронхов и легочной ткани, стимулированных гетерофильными антигенами микробиоты бронхолегочной системы детей, больных БА.

Материалы и методы. Обследовано 97 детей больных БА в возрасте от 7 до 15 лет. Диагноз заболевания устанавливался согласно GINA (2017) и приказа МЗ Украины от 08.10.2013 № 868. Гетерофильные антигены бронхолегочных структур определяли с помощью гипериммунных органоспецифических кроличьих сывороток к антигенам трахеи, бронхов и легочной ткани. Липополисахаридные антигены из гомологичных клеточно-тканевых структур трахеи, бронхов, легочной ткани и водно-солевые антигены из структур трахеи, бронхов, легочной ткани определялись от случайно погибших детей с I(0) группой крови. Уровень аутоантител к антигенам бронхолегочной системы с количественным вычислением показателя Q_φ определяли в нефелометрической реакции.

Результаты. В работе экспериментально показано, что выделенные в периоде обострения микроорганизмы из мокроты детей больных БА, варьируя своим антигенным потенциалом, способны включать в свою структуру гетерофильные антигены клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. Данные микроорганизмы, включая в свою структуру гетерофильные антигены трахеи, бронхов и легочной ткани, не только определяют индукцию патологического процесса в бронхолегочной системе, но и переводят его на аутоиммунную основу, усугубляя тяжесть течения заболевания.

Выводы. Проведенное исследование показало, что предлагаемые механизмы важны для уточнения этиопатогенеза БА у детей и раскрытия схемы переключения патологического процесса в бронхолегочной системе на аутоиммунную основу и могут быть использованы при разработке новых подходов этиопатогенетической терапии заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, дети, микроорганизмы, гетерофильные антигены, аутоиммунный процесс

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернуский Вячеслав Григорьевич, д.мед.н., профессор кафедры педиатрии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пр-т Юбилейный, 52 а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: peditrics@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

Попов Николай Николаевич, д.мед.н., профессор кафедры общей и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Говаленкова Ольга Львовна, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пр-т Юбилейный, 52 а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: govalenkova@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-7625>

Летяго Анна Владимировна, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пр-т Юбилейный, 52 а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: annalet@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

Евдокимова Татьяна Валериевна, к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пр-т Юбилейный, 52 а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: tatyanatalk@ukr.net

Толмачова Светлана Рафаиловна, к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пр-т Юбилейный, 52 а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: tolmachevasr@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>

Попова Алиса Николаевна, студентка Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022

ВСТУПЛЕНИЕ

Несмотря на многолетние углубленные исследования, вопрос этиологии бронхиальной астмы (БА) остается наиболее сложным и дискуссионным. Экзоаллергены инфекционного происхождения включают группу патогенных и непатогенных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты), а также продукты их распада и жизнедеятельности. Последние способны самостоятельно или через взаимодействие с белками организма обусловить сенсибилизацию и реализовать развитие аллергических реакций [1–5]. Существенное значение также приобретают эндоаллергены, представляющие собой секвестрированные компоненты органов и тканей, попадающие под иммунологический контроль организма. Среди них выделяют комплексные (ткань + микроорганизм, ткань + токсин) и промежуточные, представляющие собой продукты поврежденной микроорганизмами ткани организма.

Это не только не исключает, но и подтверждает существующее патогенетическое сходство экзо- и эндоаллергенов, в частности, за счет гетерофильных антигенов, что может быть усугубляющим фактором во взаимодействии неинфекционного и инфекционного эндогенного и экзогенного факторов. Особенности возбудителей бактериально-вирусной природы является наличие в их антигенном составе гетерофильных антигенов, которые могут быть однотипными антигенам бронхолегочной системы [3, 6–10].

Известно, что для получения бактериальных аллергодиагностикомов в качестве штаммов-продуцентов используются референс-культуры. Это исключает наличие в их антигенном составе мимикрирующих антигенов, в том числе, однотипных антигенам клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. Вместе с тем, рассматривая перспективы использования бактериальных аллергенов для аллергодиагностики БА у детей, можно допустить, что при выделении из мокроты штаммов, содержащих в своем составе гетерофильные антигены клеточнотканевых

структур бронхолегочной системы, данное направление может получить реальное развитие [10–12].

Цель работы – изучение развития аутоиммунных реакций к клеточно-тканевым структурам трахеи, бронхов и легочной ткани, стимулированных гетерофильными антигенами микробиоты бронхолегочной системы детей, больных БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное клинико-иммунологическое исследование проведено у 97 детей больных БА в возрасте от 7 до 15 лет. Диагноз заболевания устанавливался в соответствии с согласительными документами GINA (2013) и приказом МЗ Украины от 08.10.2013 № 868. Так, у 35 детей диагностирована неатопическая форма БА (НАБА), у 30 детей смешанная (СМБА), у 32 детей atopическая форма БА (АТБА). Контрольную группу составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 15 лет.

Всем детям наряду с клиническим обследованием проведено исследование микропейзажа мокроты общепринятыми методами в периоде обострения заболевания.

Согласно требованиям Международного стандарта идентификацию изолятов проводили соответственно токсонимических тестов определителя бактерий Берджи [13].

Наличие гетерофильных антигенов бронхолегочных структур у микробиоты, выделенной из мокроты детей больных БА, определяли с помощью гипериммунных органоспецифических кроличьих сывороток к антигенам трахеи, бронхов и легочной ткани по методу Е. Ф. Чернушенко [14]. Эффект гипериммунизации учитывали по реакции преципитации. Полученные в эксперименте гипериммунные сыворотки характеризовались содержанием титров преципитинов к антигенам трахеи 1:232, к антигенам бронхов 1:306 и к антигенам легочной ткани 1:308.

Липополисахаридные антигены из гомологичных клеточнотканевых структур трахеи, бронхов легочной ткани получали по

методу В. Д. Яковенко. Также по методу Е. Ф. Чернушенко [15] получали водно-солевые антигены из структур трахеи, бронхов, легочной ткани от случайно погибших детей с I(0) группой крови. Уровень аутоантител к антигенам бронхолегочной системы с количественным вычислением показателя Qф определяли в нефелометрической реакции в модификации В. В. Квирикадзе [15].

Достоверность полученных результатов определяли с помощью t-критерия Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$. Проверку вариационных рядов на

нормальность распределения выборки осуществляли на основе вычисления показателей асимметрии и эксцесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиотические исследования мокроты у детей, больных БА, проводились с целью выявления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, которые могут быть оценены как этиологический и патогенетический факторы в развитии БА.

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Микропейзаж мокроты детей, больных БА в периоде обострения (%)

Микроорганизмы и их ассоциации	Клинические формы БА					
	НАБА		СМБА		АТБА	
	n = 35		n = 30		n = 32	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>	7	20,0	5	16,6	3	9,4
<i>S. pyogenes</i>	4	11,4	3	10,0	2	6,2
<i>E. coli</i>	3	8,6	3	10,0	2	6,2
<i>Ps. aeruginosa</i>	5	14,3	6	20,0	4	12,6
<i>Pr. mirabilis</i>	2	5,7	1	3,3	3	9,4
<i>C. albicans</i>	2	5,7	2	10,0	8	25,0
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	3	8,6	2	6,7	2	6,2
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	2	5,7	2	6,7	3	9,4
<i>S. aureus</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	5	14,3	3	10,0	4	12,6
<i>S. aureus</i> + <i>Pr. mirabilis</i>	2	5,7	2	6,7	1	3,0
Всего	35	100	30	100	32	100

По данным таблицы 1 видно, что в мокроте детей при всех клинических формах БА практически равномерно обнаруживаются грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, а также грибы рода *C. albicans*. Надо отметить, что с относительно высокой частотой отмечены простые и сложные ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Для выяснения возможной роли этих микроорганизмов в этиопатогенезе БА у детей мы провели оценку их способности включать в свою структуру гетерофильные антигены клеточнотканевых структур трахеи, бронхов, легочной ткани.

Так, у детей с НАБА грамположительная флора включала гетерофильные антигены

бронхолегочной системы в диагностических титрах в значениях 1:138–1:146. Грамотрицательная флора у детей с НАБА включала гетерофильные антигены в диагностически незначимых титрах 1:16–1:35. Полученные результаты показали ведущее значение грамположительных микроорганизмов не только в этиопатогенезе заболевания, но и в истощении секреторного и системного иммунитета, развитии вторичного иммунодефицитного состояния в бронхолегочной системе, следствием чего и является присоединение грамотрицательной микрофлоры.

У детей со СМБА гетерофильные антигены бронхолегочной системы в диагностических титрах включали грамположительную флору в значениях

1:174–1:217. Одновременно с этим имело место нарастание гетерофильных антигенов к клеточно-тканевым структурам трахеи, бронхов и легочной ткани у грамотрицательных микроорганизмов, что, возможно, связано с развитием деструктивных изменений в бронхах и легочной ткани. Атопическая форма БА в рассматриваемом аспекте оказалась наименее демонстративной. При этой форме результаты реакции агглютинации колебались в значениях 1:18–1:43.8, что, очевидно, можно объяснить незначительной ролью микробного фактора в этиопатогенезе этой формы БА.

Механизмы участия микроорганизмов в аллергических реакциях бронхолегочной системы приводят к развитию бронхообструктивного синдрома через специфические и неспецифические механизмы [15].

В первом случае микробные агенты и их метаболиты выступают как антигены, во второй – вызывают развитие аутоиммунных реакций на «секвестрированные» антигены бронхолегочной системы.

Нарушение колонизационной резистентности приводит к развитию «нестабильного

метаболизма» клеточнотканевых структур бронхолегочной системы, что является основой гиперреактивности бронхов и усугубляет синдром бронхиальной обструкции при БА у детей.

Патогенетическую характеристику БА у детей определяет продуктивный тип хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе, проявляющийся активацией и нерегулируемой пролиферацией элементов межучточной соединительной стромы бронхолегочных структур. Поэтому основной спектр иммунологических и иммунопатологических реакций при БА у детей имеет четкую антигенную зависимость от воспалительной активированной межучточной стромы трахеи, бронхов и легочной ткани. Индигенная микрофлора бронхолегочной системы включает в свою структуру гетерофильные антигены, химически представляющие собой липополисахаридные компоненты клеточнотканевых структур бронхолегочной системы, тем самым приобретает возможность стимулировать и модулировать аутоиммунные реакции, отягощая тяжесть течения заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Данные активности липополисахаридных антигенов из клеточнотканевых структур бронхолегочной системы в реакции количественного определения аутоантител в сыворотке крови детей, больных БА в периоде обострения (M ± m), усл. ед.

Липополисахаридные антигены	Здоровые дети (контрольная группа) n = 25	Клинические формы БА		
		НАБА n = 35	СМБА n = 30	АТБА n = 32
Антиген трахеи	0,030 ± 0,007	0,110 ± 0,021* E _x = 0,23	0,233 ± 0,036@ E _x = 0,28	0,096 ± 0,012* E _x = 0,06
Антиген бронхов	0,028 ± 0,003	0,271 ± 0,038# E _x = -0,18	0,303 ± 0,047# E _x = -0,20	0,197 ± 0,016@ E _x = -0,19
Антиген легочной ткани	0,043 ± 0,006	0,306 ± 0,042* E _x = 0,25	0,280 ± 0,039* E _x = 0,19	0,305 ± 0,043* E _x = 0,31

Примечания:

1. Q_φ – показатель иммунных агрегатов в ед. оптической плотности. Q_φ = 0,0004–0,1236 – отрицательная реакция; Q_φ = 0,1634–0,6411 – положительная реакция; Q_φ = 0,1237–0,1633 – слабopоложительная реакция; Q_φ = 0,6412–1,4248 – резко положительная реакция.

2. * – достоверные отличия показателей от группы здоровых детей (p < 0,05); @ – достоверные отличия показателей смешанной от атопической БА (p < 0,05); # – достоверные отличия показателей смешанной от неатопической формы БА (p < 0,05).

3. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x = 0)

Липополисахаридные антигены, полученные из структур трахеи, бронхов и легочной ткани способны четко выявлять при

клинико-иммунологическом обследовании наличие и выраженность аутоиммунного процесса, воспалительно-пролиферативные

изменения в бронхолегочной системе. Этим и определяется их целесообразность использования в клинической практике для иммунодиагностики клинических форм БА.

Изменения со стороны слизистой бронхов не отличалась антигенной специфичностью. Индигенная микрофлора бронхолегочной системы не способна включать в свою структуру белковые

антигены клеточных компонентов слизистой бронхов. Поэтому бронхолегочные антигены белковой природы, полученные из различных структур клеток слизистой бронхов, как правило, неспособны объективно открывать и определять степень присущих иммунопатологических нарушений при БА у детей (табл.3).

Таблица 3

Данные активности белковых антигенов из эпителиальных клеток слизистой бронхов в сыворотке крови детей, больных БА в периоде обострения ($M \pm m$), усл. ед.

Белковые антигены из клеточных структур слизистой бронхов	Здоровые дети (контрольная группа)	Клинические формы БА		
		НАБА	СМБА	АТБА
	n = 25	n = 35	n = 30	N = 32
Антиген супернатант	$0,032 \pm 0,006$	$0,067 \pm 0,026$ $E_x = 0,015$	$0,095 \pm 0,023^*$ $E_x = 0,017$	$0,069 \pm 0,019$ $E_x = 0,020$
Антиген микросом	$0,025 \pm 0,004$	$0,032 \pm 0,007$ $E_x = 0,011$	$0,028 \pm 0,008$ $E_x = 0,09$	$0,032 \pm 0,007$ $E_x = 0,010$
Антиген ядра	$0,027 \pm 0,002$	$0,033 \pm 0,010$ $E_x = 0,06$	$0,030 \pm 0,005$ $E_x = 0,09$	$0,031 \pm 0,009$ $E_x = 0,014$
Антиген митохондрий	$0,048 \pm 0,009$	$0,059 \pm 0,014$ $E_x = 0,021$	$0,061 \pm 0,010$ $E_x = 0,018$	$0,067 \pm 0,018$ $E_x = 0,029$

Примечания:

1. Q_f – показатель иммунных агрегатов в ед. оптической плотности. $Q_f = 0,0004-0,1236$ – отрицательная реакция; $Q_f = 0,1634-0,6411$ – положительная реакция; $Q_f = 0,1237-0,1633$ – слабopоложительная реакция; $Q_f = 0,6412-1,4248$ – резко положительная реакция.
2. * – достоверные отличия показателей от группы здоровых детей ($p < 0,05$).
3. E_x – показатель нормальности распределения выборки ($E_x = 0$)

Таким образом, проведенные исследования показали, что все клинические формы БА у детей характеризуются иммунопатологическим процессом, сформированным на основе первоначальных воспалительных изменений в бронхолегочной системе, индуктивно предопределенных различными, в том числе и гетерофильными антигенами микроорганизмов бронхолегочной системы. В связи с этим, у данного контингента больных имеется потребность в новых терапевтических подходах, которые могут быть направлены на ликвидацию аутоиммунных реакций в бронхолегочной системе.

ВЫВОДЫ

1. Вне зависимости от формы БА у детей имеет место развитие дисбиотического процесса в бронхолегочной системе,

который характеризуется сложной этиологической структурой, сочетающей грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, грибы рода *Candida* и их ассоциации.

2. Выделенные из мокроты детей больных БА, микроорганизмы, варьируя своим антигенным потенциалом, способны включить в свою структуру гетерофильные антигены клеточнотканевых структур бронхолегочной системы.

3. Микроорганизмы, включая в свою структуру гетерофильные антигены трахеи, бронхов и легочной ткани, не только определяют индукцию патологического процесса, но и переводят его на аутоиммунную основу.

4. Исследования предлагаются для уточнения этиопатогенеза БА у детей и

раскрытия механизма переключения патологического процесса в бронхолегочной системе на аутоиммунную основу и могут использоваться при разработке новых подходов этиопатогенетической терапии заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Остается актуальным изучение различий в терапевтическом подходе к лечению БА у детей в основе которой лежат различные этиологические факторы и их комбинации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрианова Е. Н. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей / Е. Н. Андрианова, Н. Ю. Снегирева, А. И. Рывкин // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 94–98.
2. Бирюкова С. В. Взаимодействие нормальной микробиоты с макроорганизмом / С. В. Бирюкова // Клиническая антибиотикотерапия. – 2000. – № 2 (4). – С. 8–11.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г. Н. – К.: ООО «Полиграф Плюс», 2010. – 552 с.
4. Керопян Г. Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма и аллергены условно патогенных микроорганизмов / Г. Керопян // Врач. – 1998. – № 6. – С. 9–11.
5. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 800 с.
6. Кишкун А. А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А. А. Кишкун. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 530 с.
7. Корчева Е. Г. Особенности бронхиальной астмы у детей при бронхиальной контаминации верхних дыхательных путей / Е. Г. Корчева, Д. В. Печкуров // Практическая медицина. – 2011. – № 5 (53). – С. 119–123.
8. Корвяков С. А. Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы / С. А. Корвяков // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 33–39.
9. Федосеев Г. В. Роль инфекции органов дыхания при возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Г. В. Федосеев // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 89–94.
10. Федосеева В. Н. Аллергические свойства бактерий / В. Н. Федосеева // Российский аллергологический журнал – 2005. – № 3. – С. 3–11.
11. Чернышова О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей / О. Е. Чернышова // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5 (56). – С. 84–90.
12. Чернуский В. Г. Концепция развития иммунопатологических механизмов при бронхиальной астме у детей / В. Г. Чернуский, О. Л. Говаленкова, А. В. Летаго, Т. В. Евдокимова // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 1 (66) – С. 56–61.
13. Хоулд Д. Определитель бактерий Берджи / Д. Хоулд. – М.: Мир, 1997. – 437 с. – (В 2 т – IX изд.).
14. Чернушенко Е. Ф. Иммунные механизмы развития бронхиальной астмы / Е. Ф. Чернушенко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 4. – С. 45–48.
15. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, К. С. Когосова // – Киев. : «Здоров'я». – 1978. – 159 с.

REFERENCES

1. Andrianova E.N., Snegireva N.Yu., Ryvkin A.I. (2009). Dysbiosis of the upper respiratory tract and changes in the functional state of the respiratory system in frequently ill children. *Pediatrics*, № 2, 94–98 [in Russian].
2. Biryukova S.V. (2000). The interaction of normal microbiota with a macroorganism. *Clinical antibioticotherapy*, № 2, 8–11 [in Russian].
3. Drannik G.N. Clinical immunology and allergology (2010). – K. : Polygraph Plus LLC, 2010. – 552 p. [in Russian].
4. Keropyan G. (1998). Infectious-allergic bronchial asthma and allergens of conditionally pathogenic microorganisms. *Doctor*, № 6, 9–11 [in Russian].
5. Kishkun A.A. (2007). Guide to laboratory diagnostic methods. Leadership. – M. : GEOTAR – Media. – 800 p. [in Russian].

6. Kishkun A.A. (2009). Immunological and serological studies in clinical practice. – M. : Medical News Agency. – 530 p. [in Russian].
7. Korcheva E.G., Pechkurov D.V. (2011). Features of bronchial asthma in children with bronchial contamination of the upper respiratory tract. *Practical medicine*, № 5, 119–123 [in Russian].
8. Korvyakov S.A. (2007). The influence of an infectious factor on the course of bronchial asthma. *Pulmonology*, № 5, 33–39 [in Russian].
9. Fedoseev G.V. (2009). The role of respiratory infections in the occurrence and development of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Therapeutic Archive*, № 3, 89–94 [in Russian].
10. Fedoseeva V.N. (2005). Allergic properties of bacteria. *Russian Allergy Journal*, № 3, 3–11 [in Russian].
11. Chernyshova O.E. (2014). Modern views on the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Child Health*, № 5, 84–90 [in Ukrainian].
12. Chernuskiy V. G., Govalenkova O. L., Letyago A. V., Evdokimova T. V. (2015). The concept of the development of immunopathological mechanisms in children with bronchial asthma. *Medicine today and tomorrow*, № 1, 56–61 [in Ukrainian].
13. Hould D. (1997). The determinant of the bacteria Bergeee. – In 2 t. - IX ed. M. : Mir. – 437 p. [in Russian].
14. Chernushenko E.F. (2008). Immune mechanisms of bronchial asthma. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*, № 4, 45–48 [in Ukrainian].
15. Chernushenko E.F., Kogosova K.S. (1978). Immunological studies in the clinic. – Kiev. : «Health». – 159 p. [in Ukrainian].

АУТОІМУННІ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ІНДУКОВАНІ ГЕТЕРОФІЛЬНИМИ АНТИГЕНАМИ МІКРООРГАНІЗМІВ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

***Чернуський В. Г., Попов М. М., Лetyаго Г. В., Говаленкова О. Л., Євдокимова Т. В.
Толмачова С. Р., Попова А. М.***

Вступ. На сучасному етапі в етіопатогенезі розвитку бронхіальної астми (БА) у дітей незалежно від форми захворювання одне з провідних місць належить мікробному фактору.

Мета. Вивчення розвитку аутоімунних реакцій до клітинно-тканинних структур трахеї, бронхів і легеневої тканини, стимульованих гетерофільними антигенами мікробіоти бронхолегеневої системи дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи. Обстежено 97 дітей хворих на бронхіальну астму віком від 7 до 15 років. Діагноз захворювання встановлювався згідно GINA (2017) і наказу МОЗ України від 08.10.2013 № 868. Гетерофільні антигени бронхолегеневих структур визначали за допомогою гіперімунних органоспецифічних кролячих сироваток до антигенів трахеї, бронхів і легеневої тканини. Ліпополісахаридні антигени з гомологічних клітинно-тканинних структур трахеї, бронхів, легеневої тканини і водно-сольові антигени з структур трахеї, бронхів, легеневої тканини визначалися від випадково загиблих дітей з I (0) групою крові. Рівень аутоантитіл до антигенів бронхолегеневої системи з кількісним обчисленням показника Qφ визначали в нефелометричній реакції.

Результати. В роботі експериментально показано, що виділені в періоді загострення мікроорганізми з мокроти дітей хворих на бронхіальну астму, варіюючи своїм антигенним потенціалом, здатні включати в свою структуру гетерофільні антигени клітинно-тканинних структур бронхолегеневої системи. Дані мікроорганізми, включаючи в свою структуру гетерофільні антигени трахеї, бронхів і легеневої тканини, не тільки визначають індукцію патологічного процесу в бронхолегеневій системі, але й переводять його на аутоімунну основу, посилюючи тяжкість перебігу захворювання.

Висновки. Проведене дослідження показало, що пропонувані механізми важливі для уточнення етіопатогенезу БА у дітей і розкриття схеми перемикання патологічного процесу в бронхолегеневій системі на аутоімунну основу можуть бути використані при розробці нових підходів етіопатогенетичної терапії захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, діти, мікроорганізми, гетерофільні антигени, аутоімунний процес

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Чернуський В'ячеслав Григорович, д.мед.н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52 а, Харків, Україна, 61153, e-mail: pediatrics@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

Попов Микола Миколайович, д.мед.н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Говаленкова Ольга Львівна, к. мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52 а, Харків, Україна, 61153, e-mail: govalenkova@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-7625>

Летяго Ганна Володимирівна, к. мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52 а, Харків, Україна, 61153, e-mail: annalet@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

Євдокимова Тетяна Валеріївна, к. мед.н., асистент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52 а, Харків, Україна, 61153, e-mail: tatyana.talk@ukr.net

Толмачова Світлана Рафаїлівна, к. мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52 а, Харків, Україна, 61153, e-mail: tolmachevasr@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>

Попова Аліса Миколаївна, студентка Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022

AUTOIMMUNE REACTIONS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA INDUCED BY HETEROPHILIC ANTIGENS OF MICROORGANISMS OF BRONCHOGENIC SYSTEM

Chernusky V. G., Popov M. M., Letyago H. V., Govalenkova O. L., Evdokymova T. V., Tolmachova S. R., Popova A. M.

Introduction. At the present stage in the etiopathogenesis of the development of bronchial asthma (BA) in children, regardless of the form of the disease, one of the leading places belongs to the microbial factor.

Aim. The aim of the research was to study of the development of autoimmune reactions to the cell-tissue structures of the trachea, bronchi and lung tissue, stimulated by heterophilic antigens of the microbiota of the bronchopulmonary system of children with asthma.

Materials and methods. A total of 97 children with asthma aged 7 to 15 years were examined. The diagnosis of the disease was establish according to GINA (2017) and the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 No. 868. Heterophilic antigens of bronchopulmonary structures were determined using hyperimmune organ-specific rabbit sera to antigens of the trachea, bronchi and lung tissue. Lipopolysaccharide antigens from homologous cell-tissue structures of the trachea, bronchi, lung tissue and water-salt antigens the structures of the trachea, bronchi, lung tissue were determined from accidentally dead children with I (0) blood group. The level of autoantibodies to antigens of the bronchopulmonary system with the quantitative calculation of the indicator Q ϕ was determined in the nephelometric reaction.

Results. It was shown experimentally that microorganisms, isolated from sputum of children with asthma in the period of exacerbation, varying their antigenic potential, are able to include in their structure heterophilic antigens of cell-tissue structures of the bronchopulmonary system. These microorganisms, including heterophilic antigens of the trachea, bronchi and lung tissue in their structure, not only determine the induction of the pathological process in the bronchopulmonary system, but also translate it into an autoimmune basis, exacerbating the severity of the course of the disease.

Conclusions. The study showed that the proposed mechanisms are important for clarifying the etiopathogenesis of asthma in children and disclosing a scheme for switching the pathological process in the bronchopulmonary system to an autoimmune basis and can be use to develop new approaches for the etiopathogenetic treatment of the disease.

KEY WORDS: bronchial asthma, children, microorganisms, heterophilic antigens, autoimmune process

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Chernuskyi Viacheslav G., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 52 a, Yuvileinyi Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: pediatrics@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

Popov Mykola M., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Hovalenkova Olha L., MD, PhD, Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 52 a, Yuvileinyi Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: govalenkova@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-7625>

Letiaho Hanna V., MD, PhD, Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 52 a, Yuvileinyi Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: annalet@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

Evdokymova Tetyana V., MD, PhD, Assistant, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 52 a, Yuvileinyi Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: tatyana.talk@ukr.net

Tolmachova Svitlana R., MD, PhD, Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 52 a, Yuvileinyi Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: tolmachevasr@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>

Popova Alisa M., Student of V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ НА ФОНІ ПОРУШЕННЯ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ

Іськів М. Ю., Лук'яненко Н. С.

Резюме: Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, за епідеміологічними дослідженнями, становить 29,0 на 1000 дитячого населення. Природжені дефекти колагеноутворення стають підґрунтям утворення різноманітних патологічних змін з боку нирок та сечовивідних шляхів, що спричиняє важкий перебіг захворювання та резистентність до терапії.

Ендотелін-1 (ЕТ-1) як один з найбільш потужних вазоконстрикторів є маркером і предиктором важкості перебігу багатьох захворювань, пов'язаних з патологією судин, посилює продукцію цитокінів і тим самим може ініціювати процес запалення при пієлонефриті.

Мета. Аналіз ролі ендотеліальної дисфункції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу у хронізації пієлонефриту в дітей.

Матеріали і методи: Обстежено 148 дітей з пієлонефритом від 3 до 18 років, які були поділені на 2 групи: I – 92 особи, діти з хронічним рецидивуючим пієлонефритом (ХрПн), II – 56 дітей з гострим пієлонефритом (ГПн). Контрольну групу склали 65 соматично здорових дітей. Дітям проводилося рутинне комплексне клініко-лабораторне обстеження порушення фібрилогенезу.

Результати: У дітей з ХрПн достовірно частіше ($p < 0,05$) відзначались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини. У 90,52 % дітей I групи діагностували природжені вади розвитку сечовидільної системи (ПВР ОСС), тоді як у II-й групі вони діагностувались лише у 8,93 % дітей та не відзначались у дітей групи контролю.

Наявність прямого зв'язку між частотою ПВР ОСС та високим рівнем ЕТ-1 і значною частотою фенотипових проявів порушення фібрилогенезу у дітей з ХрПн дозволяє розцінювати ці вади в якості вісцеральних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що обумовлює важкий перебіг пієлонефриту у дітей.

Висновки: У дітей з ХрПн порівняно з даними дітей з ГПн показник вмісту ЕТ-1 був достовірно більшим. Підтверджена негативна роль НДСТ у перебігу пієлонефриту в дітей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти, порушення фібрилогенезу дисплазія сполучної тканини, клініко-лабораторні маркери, оксипролін, колаген, пієлонефрит

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Іськів Мар'яна Юрївна, молодший науковий співробітник відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31 а, Львів, Україна, 79008, факс: (032) 275-38-44, асистент кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010, Medicover Ukraine, вул. Антоновича, 102, Львів, Україна, 79057, e-mail: iskivmarjana20@gmail.com, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Лук'яненко Наталія Сергіївна, доктор медичних наук, завідувач відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31 а, Львів, Україна, 79008, професор кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010, факс: (032) 275-38-44, e-mail: nslukyanenko@gmail.com, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

ВСТУП

Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, за епідеміологічними дослідженнями, становить 29,0 на 1000 дитячого населення. [1, 2]. Серед них в клінічному аспекті найважливішим є пієлонефрит (Пн), оскільки його рання діагностика та лікування буває успішним не у всіх хворих, а у 86,0 % дітей епізод

загострення спостерігається вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу.

Поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у дітей є актуальною проблемою, проте достовірних біохімічних маркерів для застосування у практичній охороні здоров'я, крім вмісту оксипроліну в крові та сечі, до тепер не запропоновано. Враховуючи те, що клінічні прояви

НДСТ починають проявлятися з віком дитини, є велика потреба у пошуку найбільш ранніх та легких у виконанні доклінічних маркерів НДСТ у дітей будь-якого віку. Все це диктує необхідність розробки специфічних діагностичних маркерів ранньої діагностики НДСТ у дітей [3].

Виходячи з даних літератури, що ендотелін-1 (ЕТ-1) як один з найбільш потужних вазоконстрикторів є маркером і предиктором важкості перебігу багатьох захворювань, пов'язаних з патологією судин [4], а паренхіма нирок – це в першу чергу – юктагломерулярний апарат судин, було вирішено перевірити припущення, що вміст ЕТ-1 в крові може корелювати із наявністю у дитини НДСТ. Крім того, ЕТ-1 посилює продукцію цитокінів і тим самим може ініціювати процес запалення при пієлонефриті [5, 6], тобто його вміст може бути предиктором формування нефросклерозу і, відповідно, важкості запалення паренхіми нирок при пієлонефриті.

За останні десятиліття відмічається несприятлива тенденція до зростання в дитячій популяції хронічної патології, лікування ускладнилось внаслідок значного патоморфозу захворювання. У 2–2,5 рази зросла частота латентних та безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання [1].

Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини. Дані досліджень, які проводились на теренах Європейського пострадянського простору показують поширеність НДСТ від 9,0 % до 80,0 %, залежно від вікових, статевих, етнічних та клінічних груп дослідження. При цьому, у науковців викликає занепокоєння прогресивне зростання в популяції кількості осіб з диспластичним фенотипом, що розглядається як результат впливу нових мутагенних факторів соціального, техногенного й екологічного характеру, які формують збільшення так званого «генетичного вантажу» [7, 8].

Унікальність структури та функцій сполучної тканини створює умови для виникнення великої кількості її аномалій та захворювань, викликаних хромосомними та генними дефектами, що мають певний тип успадкування або виникають

в результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді [9]. Крім величезної кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, сьогодні нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи [10, 11].

Дисплазія СТ може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену в процесі фібрилогенезу, так і зі змінами біодеградації колагену, ферментопатіями, дефектами фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, кисню та ін., які беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур, в основі яких лежать мутації генів, що кодують синтез та просторову організацію елементів СТ [8, 12].

У практичній діяльності частіше доводиться стикатися з недиференційованими формами дисплазії сполучної тканини – генетично гетерогенною групою захворювань мультифакторної природи з прогредієнтним перебігом, в основі яких лежать порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає в період раннього ембріогенезу чи постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявлятися в різні періоди життя [13, 14].

Природжені дефекти колагеноутворення лежать в основі формування різноманітних патологічних змін з боку нирок та сечовивідних шляхів у вигляді полікістозу, дивертикульозу сечового міхура, нефроптозу, атопії чашково-мискової системи, подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів, множинних аневризм ниркових судин. За деякими даними, патологія нирок та сечовивідної системи за частотою виявлення прирівнюється до аномалій серця при ДСТ [15, 16]. Відмічається тенденція до зростання частоти вроджених вад. Якщо в 90-х роках цей показник складав 14,0–17,5 %, то на початок 2000-х років, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, досягає 23,0–29,0 % [17, 18]. При цьому аномалії розвитку органів сечовидільної системи складають від 5,0 до 30,0 % усіх випадків природжених вад [19].

МЕТА

Аналіз ролі ендотеліальної дисфункції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу, у хронізації пієлонефриту в дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 148 дітей у віці від 3 до 18 років, які поступали на стаціонарне лікування з діагнозом гострий пієлонефрит в активній стадії, в I педіатричне відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2015–2017 роках. За результатами подальшого спостереження за хворими в катанезі 1-го – 3-х років, вони були поділені на 2 групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок впродовж 3-х років: I група (I - ХрРПн – 92 осіб) – це діти з хронічним рецидивуючим перебігом пієлонефриту в стадії нестійкої ремісії із збереженою функцією нирок, в них діагностувалось 3 і більше епізодів рецидиву пієлонефриту впродовж 2-х років, II група (II - ГПн – 56 дітей), у яких був діагностований гострий нерцидивуючий пієлонефрит в період

повної ремісії, а впродовж 3-х років катанестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання. Діти, які увійшли до обох груп обстеження надходили до стаціонару з діагнозом «Гострий пієлонефрит», де їм проводилось звичайне обстеження, передбачене «Протоколом діагностики і лікування пієлонефриту у дітей – наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005.

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 65-и наукових співробітників в екологічно чистих районах Львівської області в межах соматично здорових дітей того ж віку (III-Здорові-К), які були обстежені під час виїздів групи виконання планової науково-дослідної роботи. Щодо розподілу по гендерних та вікових показниках серед дітей I групи переважали діти 7–12 років (43,48 %), а у II групі – діти 4–6 років (41,07 %), в обох групах обстежених переважали дівчатка (67,39 % та 78,57 %), відповідно, тоді як серед здорових дітей переважали хлопчики (58,46 %) рівномірно розподілені щодо усіх вікових груп (табл.1).

Таблиця 1

Вікова та статева структура пацієнтів

Групи дітей	Кількість, n	Вік						Стать			
		4–6 років		7–12 років		12–16 років		Хлопчики		Дівчата	
		N	%	N	%	N	%	n	%	n	%
I-ХрРПн	92	30	32,61	40	43,48*	22	23,91*	30	32,61*	62	67,39*
II-ГПн	56	23	41,07**	18	32,14**	15	26,79	12	21,43**	44	78,57**
III-Здорові-К	65	22	33,85	22	33,85	21	32,30	38	58,46	27	41,54

Note:

* – вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, групи контролю, $p < 0,01$;

** – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p < 0,01$

Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження [20].

При надходженні дітей проводилось:

– ретельне опитування дітей та їх батьків за спеціально розробленою

анкетною для уточнення необхідних анамнестичних даних;

– клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини;

– визначались рутинні клінічні, лабораторні показники (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові) та інструментальні методи

обстеження (УЗД нирок, мікційна цистографія, екскреторна урографія);

– за Брайтонівськими та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева визначали фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини [21].

– для лабораторного підтвердження діагнозу НДСТ та ендотеліальної дисфункції визначались вміст ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинінфосфокінази в сироватці крові.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась з використанням програми Microsoft Excel та

прикладного пакету Statistica 5,0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапили під нормальний розподіл, використовувався статистичний метод з вирахуванням середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD). Розрахунки основних статистичних величин здійснювались за загальноприйнятими формулами [22].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані клінічні прояви та результати ультразвукового обстеження нирок у дітей з пієлонефритом на момент їх надходження на стаціонарне лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Стан дітей із пієлонефритом за даними клінічного та ультразвукового огляду

Клінічні прояви:	Групи дітей:			
	I – ХрРПн, n = 92		II – ГПн, n = 56	
	n	Q	n	Q
Блідість шкірних покривів	48	0,52*	18	0,32
Періорбітальний ціаноз	39	0,43*	13	0,23
Гіпертрофія мигдаликів	37	0,40	19	0,34
Мікрополиаденіт	13	0,14	9	0,16
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	19	0,21	12	0,21
Гіпоплазії емалі зубів II-III ступеня	17	0,18	10	0,18
Наявність карієсу зубів	31	0,34	14	0,15
Приглушеність тонів серця	14	0,15	8	0,14
Нудота та біль при пальпації епігастрію	24	0,26*	6	0,11
Біль під час пальпації живота	54	0,58*	23	0,41
УЗД ознаки дисметаболическої нефропатії	49	0,53*	24	0,43
УЗД ознаки запального процесу нирок	86	0,93	52	0,93

Note: * – вірогідна різниця показника між двома групами дітей, $p < 0,01$

Клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації реєструвались у більшості дітей I-ої групи: блідість шкірних покривів відзначалась у 1,63 рази частіше, ніж у дітей II-ї групи, періорбітальний ціаноз відмічався у 1,9 рази частіше у пацієнтів I-ої групи, ознаки дисметаболическої нефропатії за даними УЗД теж діагностувались в 1,23 рази частіше у дітей основної групи, ультразвукові ознаки запального процесу нирок зустрічались у 93,0 % дітей I-ої групи та 93,0 % дітей II-ої групи. Відомо, що при первинному ГПн, за даними УЗД, визначають збільшення нирки внаслідок запального процесу зі

зниженням її ехогенності, набряк та ущільнення паренхіми нирки [23, 24].

Достовірної різниці щодо показників приглушеності тонів серця, гіпоплазії емалі зубів у дітей груп спостереження не відзначалось (табл. 2).

З метою вивчення можливої ролі НДСТ, як причини більш важкого перебігу пієлонефриту в катамнезі у дітей і схильності до хронізації процесу, а також з метою можливого прогнозування частих рецидивів пієлонефриту у дітей було проаналізовано характер та частоту фенотипових проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (табл. 3).

Характер та частота фенотипових проявів у обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ:	Групи дітей:					
	I – ХрРПн, n = 92		II – ГПн, n = 56		III – Здорові-К, n = 65	
	N	%	N	%	n	%
Гіпермобільність суглобів	48	52,0*,**	3	5,4	2	3,07
Астенічна тілобудова	54	59,0*,**	15	26,78*	8	12,3
Порушення зору	78	84,8*,**	18	32,14*	5	7,69
Арахнодактилія	21	22,8*,**	-	-	-	-
Деформація грудної клітки	39	42,4*,**	5	8,9*	3	4,62
Плоскостопість	24	26,09**	-	-	-	-
Сколіотична постава	48	52,17*,**	6	10,7*	3	4,62
Схильність до кровотеч	4	4,34*,**	-	-	-	-
Пупкова кила	9	9,78*,**	3	3,33*	-	-

Note:

* – вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових груп контролю, $p < 0,01$;

** – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p < 0, 01$

У дітей I-ої групи фенотипові прояви порушень фібрилогенезу частіше відмічались у вигляді поєднаних аномалій розвитку: гіпермобільність суглобів спостерігали у 9,6 разів частіше, ніж у дітей II групи, астенічна тілобудова в 2,3 рази частіше зустрічалась серед дітей I групи, порушення зору відмічалось у 2,6 рази частіше у дітей I групи, деформація грудної клітини – у 42,4 % I групи, що в 4,8 рази перевищувало частоту цієї ознаки у дітей II групи (8,9 %) та дітей групи контролю (4,76 %), сколіотична постава відмічалась більш ніж у половини дітей I групи (52,17 %) та тільки у 10,7 % дітей II групи (у дітей

групи контролю – 4,62 %). У 9,78 % дітей I групи відзначалася пупкова кила, тоді як у дітей II групи частота цієї аномалії розвитку була визначена лише у 3,33 %. Слід зазначити, що фенотипові ознаки: арахнодактилія (22,8 %), плоскостопість (26,09 %), схильність до кровотеч (4,34 %) реєструвалися лише у дітей I групи.

З метою вивчення ролі ендотеліальної дисфункції та НДСТ визначено вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1), лужної фосфатази та креатинфосфокінази в крові дітей з пієлонефритом, як асоційованим з НДСТ, так і без її ознак, що відображено в табл. 4.

Таблиця 4

Вміст ендотеліну-1, лужної фосфатази та креатинфосфокінази в крові дітей з пієлонефритом, ($M \pm m$)

Показники:	Групи дітей:					
	I, n = 92		II, n = 56		III- Контроль, n = 65	
	$M \pm m$	Q	$M \pm m$	Q	$M \pm m$	Q
Ендотелін-1, фмоль/л	1,815 \pm 0,03*,#	0,92**	0,179 \pm 0,02*	0,789*	0,077 \pm 0,01	0,03
Лужна фосфатаза в крові, Од/л	218,66 \pm 10,02*,#	0,93#	86,79 \pm 8,01*	0,80	48,62 \pm 3,62	0,03
Креатинфосфокіназа, Од/л	144,98 \pm 12,01*,#	0,92*	113,52 \pm 8,17*	0,82*	93,83 \pm 5,11	0,04

* – достовірні різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$;

– достовірні різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,05$

Аналіз наведених даних показує, що в середньому рівень ЕТ-1 в плазмі крові у дітей з ХрПн+НДСТ був значно вищим, в понад 10 разів, ніж у дітей з ГПн та здорових дітей. Аналіз частоти підвищення ендотеліну-1 вказує, що рівень ендотеліну-1 був підвищений у 92,0 % обстежених дітей з ХрПн+НДСТ, в той час як у дітей з гострим пієлонефритом тільки у 78,0 % та у 0,03 % здорових дітей, тобто практично в кожній дитині, з проявами НДСТ він був суттєво вище за референтні значення, в той час, як в другій групі таких дітей було дві третини від всіх обстежених і підвищення рівня було незначним.

Отже, показник вмісту ЕТ-1 був достовірно більшим в дітей з НДСТ, ніж у дітей з тією ж патологією, проте без ознак НДСТ, що вказує на можливість використання його для діагностики НДСТ у дітей з пієлонефритом в якості додаткового раннього критерію її наявності і, відповідно, для прогнозування можливості хронізації патологічного процесу в майбутньому.

З літератури відомо, що лужна фосфатаза (ЛФ) – це фермент, що широко представлений у всіх тканинах людського тіла, особливо багато його у кістках, печінці, плаценті, кишківнику і нирках. Існують поодинокі повідомлення про підвищення рівня сироваткової ЛФ при пієлонефриті у дорослих, що може використовуватися як індикатор ураження паренхіми нирок та/або обструкції сечовивідних шляхів [25].

З метою перевірки можливості використання показника активності ЛФ крові в якості додаткового маркера, асоційованого з наявністю синдрому НДСТ у дитини з пієлонефритом, було проведено дослідження її активності у сироватці крові дітей з пієлонефритом. Результати представлені у таблиці 4.

Аналіз наведених даних показує, що в середньому рівень ЛФ в плазмі крові у дітей з ХрПн+НДСТ був значно, в 2,5 рази, підвищеним порівняно з даними дітей з ГПн та в 4,5 рази вищий за дані у здорових дітей. Аналіз за частотою вказує, що рівень ЛФ був підвищений у 94,0 % обстежених дітей з ХрПн+НДСТ, у 80,0 % – у дітей з ГПн та у 3,0 % здорових дітей, тобто практично в кожній дитині з проявами НДСТ він був вище референтних значень в 4,5 рази, в той час, як в групі дітей з тією ж патологією, але без НДСТ, активність ЛФ хоча і була

підвищена у 80,0 % обстежених, проте тільки в 1,8 рази порівняно з референтними значеннями. Отже, можна зробити висновок, що суттєве, в 4 і більше разів, зростання активності ЛФ у сироватці крові дитини з пієлонефритом, може додатково свідчити про наявність синдрому НДСТ і про її схильність до хронізації патологічного процесу.

Відомо, що креатинфосфокіназа (КфК) – це внутрішньоклітинний фермент, широко представлений в тканинах людини. Каталізує оборотне перенесення фосфорильного залишку з АТФ на креатин і з креатинфосфату на АДФ. Креатинкіназа забезпечує потребу у великій кількості енергії в короткі інтервали часу, наприклад, забезпечуючи енергією м'язові скорочення [26]. При пошкодженні клітин відбувається вивільнення КфК і надходження її в кров. Його фізіологічна роль полягає в створенні аденозинтрифосфату (АТФ) для м'язової та транспортних систем [27, 28], тобто в енергетичному забезпеченні тканин, в тому числі і тканини нирок [29]. Природно було припустити, що активність цього ферменту може мінятися на фоні НДСТ у дитини з пієлонефритом. Проте, у літературі не було знайдено повідомлень, присвячених визначенню активності креатинфосфокінази у дітей з пієлонефритом, при наявності в них синдрому НДСТ та без нього [30]. Результати такого дослідження представлені у табл. 4.

Аналіз наведених у таблиці даних показує, що в середньому рівень креатинфосфокінази в плазмі крові у дітей з ХрПн+НДСТ перевищував в 1,3 рази результати дітей з ГПн та в 1,5 рази показники групи здорових дітей (табл. 4). Підвищений рівень креатинфосфокінази реєструвався у 92,0 % обстежених дітей з ХрПн+НДСТ, у 82,0 % – у дітей з ГПн та у 4 % здорових дітей, тобто практично в кожній дитині, що мали прояви НДСТ він був вище референтних значень в півтора рази, в той час, як в другій групі дітей з тією ж патологією активність креатинфосфокінази була вищою тільки в 1,2 рази порівняно з референтними значеннями і кількість дітей з підвищеною активністю фермента в групі було значно меншим.

Таким чином дослідження показало, що активність креатинфосфокінази може бути додатковим маркером діагностики синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом та за допомогою визначення цього ферменту

можна з достатньою достовірністю спрогнозувати схильність дитини до хронізації запального процесу нирок.

З метою пошуку вісцеральних маркерів НДСТ та вивчення можливої ролі недиференційованої дисплазії сполучної

тканини, як причини більш важкого перебігу пієлонефриту у дітей і схильності до хронізації процесу, було проаналізовано характер та частоту виявлення природжених аномалій розвитку сечовидільної системи (табл. 5).

Таблиця 5

Характер та частота ПВР ОСС та аномалій нирок у обстежених дітей

Виявлені ПВР ОСС та аномалії нирок:	Групи дітей:					
	I – ХрРПн, n = 92		II – ГПн, n = 56		III – Здорові - К, n = 65	
	N	%	n	%	n	%
Одно- або двобічні пієлоектазії	39	42,39**	3	5,36	–	–
Подвоєння нирки та /або сечовивідних шляхів	11	11,96**	2	3,57	–	–
Нефроптоз одно- або двобічний	9	9,78**	–	–	–	–
Міхурово-мисковий рефлюкс II-III ст.	9	9,78**	–	–	–	–
Агенезія однієї нирки	6	6,52**	–	–	–	–
Полікістозна хвороба нирок, аутосомно-рецесивний тип успадкування	6	6,52**	–	–	–	–
Аневризми ниркових судин	2	2,17**	–	–	–	–

Note:

* – вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових груп контролю, $p < 0,01$;

** – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p < 0,01$

У дітей I-ої групи частота аномалій розвитку сечовидільної системи відзначалася у 89,12 % пацієнтів, тоді як в II-й групі вони спостерігались лише у 8,93 % дітей та зовсім не реєструвалася у дітей групи контролю. Серед аномалій сечовивідних шляхів найчастіше зустрічались вроджені пієлоектазії (42,39 %) та подвоєння нирок та сечовивідних шляхів (11,96 %).

Отже, проаналізувавши результати клініко-параклінічного обстеження дітей з різним перебігом пієлонефриту можна зробити висновок, що НДСТ наявність якої була діагностовано у 97,01 % дітей з ХрРПн в стадії нестійкої ремісії без порушення функції нирок відіграє важливу роль в процесі хронізації пієлонефриту, а діти з проявами НДСТ мають важчий перебіг захворювання з частими рецидивами. Тому наявність ознак НДСТ є прогностично неблагоприятною ознакою та предиктором більш важкого перебігу захворювання із схильністю до частих рецидивів. Висока частота аномалій та природжених вад розвитку органів

сечовидільної системи у дітей, в яких доведена наявність НДСТ, заставляє змінити погляд на ПВР ОСС не тільки як на прояв тератогенезу, але й як на вісцеральний маркер НДСТ. Це змушує замислитися над необхідністю призначення нефропротекторної та метаболічної терапії, направленої на покращення обмінних процесів колагену, вже при перших епізодах виникнення пієлонефриту у дітей при наявності у них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

ВИСНОВКИ

1. У дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом в стадії нестійкої ремісії без порушення функції нирок в порівнянні з даними дітей з гострим нерцидивуючим пієлонефритом із збереженою функцією нирок достовірно частіше відзначались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини: гіпермобільність суглобів у 9,6 разів, астенична тілобудова в 2,3 рази, порушення зору в 2,6 рази, деформація грудної клітини в 4,8 рази, сколіотична постава відзначалась у 52,17 %, арахнодактилія та схильність до

кровотеч реєструвались лише у дітей з ХрРПн (22,8 % та 4,43 % відповідно).

2. Показник вмісту ET-1 був достовірно більшим серед групи дітей з НДСТ, ніж у дітей з тією ж патологією, проте без ознак НДСТ, що вказує на можливість використання його для діагностики НДСТ у дітей з пієлонефритом в якості додаткового раннього критерію її наявності, і, відповідно, для прогнозування можливості хронізації патологічного процесу в майбутньому. Зростання активності лужної фосфатази у сироватці крові дитини з пієлонефритом в 4 і більше разів може додатково свідчити про наявність в неї синдрому НДСТ і про схильність до хронізації патологічного процесу. Активність креатинфосфокінази може бути додатковим маркером діагностики синдрому НДСТ у дітей з пієлонефритом та за допомогою визначення цього ферменту можна з достатньою достовірністю спрогнозувати схильність дитини до хронічного перебігу запального процесу нирок.

3. У 89,12 % дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом із схильністю до частого рецидивування встановлена наявність аномалій та природжених вад розвитку сечовидільної системи, тоді як у дітей з гострим пієлонефритом природжені вади спостерігались лише у 8,93 % пацієнтів. Серед аномалій розвитку

сечовивідних шляхів найчастіше зустрічались пієлоектазії (42,39 %) та подвоєння нирок та сечовивідних шляхів (11,96 %).

4. Наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дитини відіграє важливу роль в процесі хронізації пієлонефриту, а діти з проявами НДСТ мають важчий перебіг захворювання з частими рецидивами в катамнезі, тому наявність ознак НДСТ є прогностично неблагоприятною ознакою і предиктором більш важкого перебігу пієлонефриту у дітей, що диктує необхідність призначення метаболічної терапії направленої на покращення обмінних процесів колагену, вже при перших епізодах виникнення захворювання у дітей при наявності у них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

БІОЕТИКА

Під час проведення дослідження було дотримані біоетичні норми, пацієнти (батьки, опікуни) підписали добровільну інформовану згоду про проведення дослідження та обробку персональних даних.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної публікації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лавренчук О. В. Протирецидивна терапія хронічної інфекції сечової системи у дітей / О. В. Лавренчук, В. Е. Дріяньська, І. В. Багдасарова, О. П. Петрина // Современная педиатрия. – 2013. – № 4 (52). – С. 157–161.
2. Особенности нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бедный, И. В. Багдасарова. – К.: Книга-плюс. – 2002. – 348 с.
3. Biasucci L. M. Biomarkers of inflammation and endothelial function: the holy grail of experimental and clinical medicine? / L. M. Biasucci, M. T. Cardillo // Vascul. Pharmacol. – 2012. – Vol. 56. – No. 1–2. – P. 26–28.
4. Mahajan N. Levels of interleukin-18 and endothelin-1 in children with henoch-sch nlein purpu ra: a study from northern India / N. Mahajan, D. Kapoor, D. Bisht [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2013. – Vol. 30. – No. 6. – P. 695–699.
5. Sharifian M. Urinary endothelin-1 level in children with pyelonephritis and hydronephrosis. / Sharifian M, Ahmadi M, Karimi A, Zand RE, Moghadar R, Ahmadi R, Chimeh MD // Saudi J Kidney Dis Transpl. – 2013. – V. 24(4). P.731–736.
6. Zager RA. Progressive endothelin-1 gene activation initiates chronic/end-stage renal disease following experimental ischemic/reperfusion injury / Zager RA, Johnson AC, Andress D, Becker K. // Kidney International. – 2013. – V. 84(4). – P.703–712. doi:10.1038/ki.2013.157
7. Колесник М. Класифікація хвороб сечової системи. / М. Колесник, І. Дудар, І. Степанова, С. Фоміна, М. Величко, Шіфріс І., О. Лобода та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2017. – № 4 (56). – С. 3–16.

8. Дисплазии соединительной ткани: Материалы симпозиума / Под ред. Г. И. Нечаевой. // Омск: ОПМА. – 2002. – С. 168.
9. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду / Л. Г. Назаренко // *Жіночий Лікар*. – 2010. – № 1. – С. 42–48.
10. Заремба Є. Х. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, Н. О. Рак // *AML XXI*. – 2015. – № 2. – С. 14–18.
11. Казимирко В. К. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря ревматолога / В. К. Казимирко, Л. М. Іваницька, А. Г. Дубкова, Т. С. Сілантьєва, Г. П. Іванова, М. Ф. Полудненко, М. В. Шарова // *Український ревматологічний журнал*. – 2013. – № 3 (53). – С. 96–100.
12. Тимочко-Волошин Р. До питання дисплазії сполучної тканини у дітей: засоби фізичної реабілітації / Р. Тимочко-Волошин, В. Мухін // *Фізична активність, здоров'я і спорт*. – 2014. – № 1(15). С. 46–53.
13. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування: Навчальний посібник / О. В. Соленко, Н. А. Рикало, І. П. Осипенко, Л. П. Солейко; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. // *Вінниця: Нова Книга*. – 2014. – С. 166.
14. Kuprienko N. B. Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. / N. B. Kuprienko, Z. V. Svetlova, N. N. Smirnova // *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. – 2017. – V. 24 (1). – P. 22–27. doi: [10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27](https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27).
15. Лук'яненко Н. С. Оцінка діагностичної цінності маркування тканинної гіпоксії, мембрано-деструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з міхурно-мисковим рефлюксом / Н. С. Лук'яненко, К. А. Кенс, Н. А. Петріца // *Здоров'я ребенка*. – 2016. – № 6 (74). – С. 86–92.
16. Несторенко З. В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / З. В. Несторенко // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2012. – № 1 (5). – С. 17–23.
17. Осипенко І. П. Вісцеральні маркери дисплазії сполучної тканини у чоловіків з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана / І. П. Осипенко, О. В. Солейко // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2011. – Том X, № 2 (36). – Ч. 2. – С. 78–81.
18. Филипенко П. С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани / П. С. Филипенко, Е. М. Драпеза, И. Н. Долгова, Ю. С. Малоокая // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 5. – С. 16–18.
19. Muller R.F. Emery's Elements of Medical Genetics / Muller R.F, Jong I.D. // *Churchill Livingston*. – 2001. – P. 225–237.
20. Макеєва Н. І. Особливості метаболізму сполучної тканини в дітей з єдиною ниркою / Н. І. Макеєва, Н. А. Підвальна // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2012. – № 4 (452). – С. 30–33.
21. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубуло-інтерстиціальним нефритом».
22. Beighton P. Steinmann B. International nosology of heritable disorders of connective tissue / P. Beighton, A. Raеrе // *Am. J. Med. Genet*. – 1998. – Vol. 77, № 2. – P. 31–37.
23. Юрьєва Е. А. Діагностичний довідник нефролога / Е. А. Юрьєва, В. В. Длин. // М.: Оверлей. – 2002. – С. 95.
24. Няньковський С. Л. Метаболічна терапія та роль у комплексному лікуванні дисплазії сполучної тканини у дитячій нефрології. / С. Л. Няньковський, О. О. Добрик, М. Ю. Іськів // *Современная педиатрия*. – 2016. – № 1(73). – С. 131–136.
25. Боровиков В. Статистика: мистецтво аналізу даних на комп'ютері. Для професіоналів [Текст] / В. Боровиков // – СПб.: Пітер. – 2001. – С. 656.
26. Шуляк О. В. Інфекції сечостатевої шляхів: піелонефрит: Академія – дистанційне навчання on-line / Шуляк О. В. // *Український медичний часопис* – 2014. – № 4 (102) – VII/VIII.
27. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика. Практическое руководство / Гюнтер Шмидт; пер. с англ.; под общ. ред. проф. А. В. Зубарева. // М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – С. 560.
28. Kitchener RL. Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. / Kitchener RL, Grunden AM // *J Appl Microbiol*. – 2012. – V. 113. – P. 233–247.
29. Reddy MA. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. / Reddy MA, Natarajan R. // *Kidney International*. – 2015. – V. 88(2). – P. 250–261. doi: [10.1038/ki.2015.148](https://doi.org/10.1038/ki.2015.148)
30. Kaplan A. Creatinine kinase. / Abbot, Kaplan A et al. // *Clin Chem The C. V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton*. – 1984. – P. 1112–1116.

REFERENCES

1. Lavrenchuk, O. V., Driyanskaya, V. E., Bagdasarova, I. V., Petrina, O. P. (2013). Anti-relapse treatment of chronic urinary tract infection in children. *Modern Pediatrics*, 4 (52), 157–161 [in Ukrainian].
2. Vozianov, A. F., Maidannik, V. G., Biednyy, V. G., Bagdasarova, I. V. (2002). *Features of childhood nephrology authors*. Kiev: Knyha-plus, 348 [in Russian].
3. Biasucci, L. M., Cardillo, M. T. (2012). Biomarkers of inflammation and endothelial function: the holy grail of experimental and clinical medicine? *Vascul. Pharmacol*, Vol. 56, No. 1-2, 26–28.
4. Mahajan, N., Kapoor, D., Bisht, D. et al. (2013). Levels of interleukin-18 and endothelin-1 in children with henoch-schlein purpura: a study from northern India. *Pediatr. Dermatol*, Vol. 30, No. 6, 695–699.
5. Sharifian, M. I., Ahmadi, M., Karimi, A., Zand, R. E., Moghadar, R., Ahmadi, R., Chimeh, M. D. et al. (2013). Urinary endothelin-1 level in children with pyelonephritis and hydronephrosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, Jul, 24 (4), 731–6.
6. Richard, A. Zager., Ali, C. M. Johnson., Dennis, Andress, Kirsten, Becker. (2013). *Progressive endothelin-1 gene activation initiates chronic/end-stage renal disease following experimental ischemic/reperfusion injury*. Retrieved from [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)56025-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)56025-0/fulltext)
7. Kolesnik, M., Dudar, I., Stepanova, I., Fomina, S., Velichko, M., Shifris, I., Loboda, O. et al. (2017). Classification of diseases of the urinary system. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis*, 4 (56), 3–16 [in Ukrainian].
8. Nechaeva, G. I. (Ed). (2002). *Connective tissue dysplasia. Proceeding of the Symposium*. Omsk: OPMA, 168 (In Russian).
9. Nazarenko, L. G. (2010). Dysplasia of connecting work: the role of elimination and gestational problems. *Women's Doctor*, 1, 42–48 [In Ukrainian].
10. Zarembo, E. Kh., Rak, N. O. (2015). The manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia on the part of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension. *AML XXI*, 2, 14–18 [In Ukrainian].
11. Kazimirko, V. K., Ivanitskaya, L. M., Dubkova, A. G. et al. (2013). Diagnostic difficulties in undifferentiated connective tissue dysplasia in rheumatologists clinical practice. *Ukrainian journal of rheumatology*, 3 (53), 96–100 [In Ukrainian].
12. Tymochko-Voloshyn, R., Mukhin, V. (2014). On the problem of connective tissue dysplasia in children: means of physical rehabilitation. *PHYSICAL ACTIVITY HEALTH AND SPORT*, 1 (15), 46–53 [In Ukrainian].
13. Solyenko, O. V., Rykalo, N. A., Osypenko, I. P., Solyenko, L. P. (Eds). (2014). *The syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia: from the concept of pathogenesis to the treatment strategy. Tutorial*. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya: Publishing house Nova Knyha, 166 [In Ukrainian].
14. Kuprienko, N. B., Svetlova, Z. V., Smirnova, N. N. (2017). Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, 24 (1), 22–27. doi: [10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27](https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27)
15. Lukyanenko, N. S., Kens, K. A., Petritsa, N. A. (2016). Evaluating the Diagnostic Value of the Tissue Hypoxia, Membrane Destruction and Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Markers in Young Children with Vesicourethral Reflux. *Child's Health*, 6 (74), 86–92 [In Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.6.74.2016.82138>
16. Nestorenko, Z. V. (2012). Connective tissue dysplasia – medico-social phenomenon of the 21st century. *Pain. Joints. Spine*, 1 (5), 17–23 [In Ukrainian].
17. Osipenko, I. P., Solienko, O. V. (2011). Visceral markers of connective tissue dysplasia in men with idiopathic mitral valve prolapse. *Clinical and Experimental Pathology*, Tom 10, 2 (36), P. 2, 78–81 [In Ukrainian].
18. Filipenko, P. S., Drapeza, E. M., Dolgova, I. N., Malookaya, Yu. S. (2004). Pathology of internal organs in young people with connective tissue dysplasia syndrome. *Fundamental Research*, 5, 16–18 [In Russian].
19. Muller, R. F., Jong, I. D. (2001). *Emery's Elements of Medical Genetics*: Churchill, Livingston.
20. Makeeva, N. I., Pidvalna, N. A. (2012). Features of metabolism of connective tissue in children with a single kidney. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 4 (452), 30–33 [In Ukrainian].
21. The Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 of November 3, 2008 «About approving the protocol of treatment children with infections of the urinary system and tubulo-interstitial nephritis» [In Ukrainian].
22. Beighton, P., Paeppe, A., Steinmann, B. (1998). International nosology of heritable disorders of connective tissue. *Am. J. Med. Genet*, Vol. 77, № 2, 31–37. PMID: 3287925. doi: [10.1002/ajmg.1320290316](https://doi.org/10.1002/ajmg.1320290316)
23. Yur'yeva, E. A., Dlin, V. V. (2002). *Diagnosticheskiy spravochnik nefrologa [Diagnostic guide for nephrologist]*. Moscow. Overley. 95p. [In Russian].

24. Nyankovskiy, S. L., Dobrik, O. O., Iskiv, M. Yu. (2016). Metabolic therapy and its role in the complex treatment of connective tissue dysplasia in Pediatric Nephrology. *SOVREMENNAYA PEDIATRIYA*, 1(73), 131–136. [doi10.15574/SP.2016.73.131](https://doi.org/10.15574/SP.2016.73.131)
25. Borovikov, V. (2001). *Statistics: The art of data analysis on a computer. For Professionals* [Tekst]. SPb.: Piter, 656 p. [In Russian].
26. Shulyak, O.V. (2014). Genito-urinary tract infections: pyelonephritis: Academy - distance learning on-line. *Ukrainian Medical Journal*, No. 4 (102) – VII/VIII.
27. Schmidt, G. (2009). *Ultrasound diagnosis. Practical guidance/ Günther Schmidt; trans. with English. ; under the Society. Ed. prof. A. Zubarev. – M. : МЕДpress-inform. – 560 c. : sludge.*
28. Kitchener, R.L., Grunden, A.M. (2012). Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. *J Appl Microbiol*, 113, 233–247. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05310.x.
29. Marpadga, A. Reddy., Rama, Natarajan. (2015, May 20). *Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases*. Retrieved from [https:// www.kidney-international.org/article/S2157-1716\(15\)32170-5/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S2157-1716(15)32170-5/fulltext)
30. Abbot, Kaplan, A. et al. (1984). Creatinine kinase. *Clin Chem The C.V. Mosby Co.St Louis, Toronto, Priceton*, 1112–116.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS AGAINST FIBRYLOGENESIS DISORDERS

Iskiv M. Yu., Lukyanenko N. S.

Annotation: The prevalence of microbial inflammatory diseases of the urinary system, according to epidemiological studies, is 29.0 per 1000 children. Over the past decades, an unfavourable tendency towards an increase in the pediatric population of chronic pathology has been observed, treatment complicated by a significant pathomorphosis of the disease.

Aim of the research: analysis of the frequency of birth defects in the development of organs of the urinary system, as a visceral marker of violation of the fibrillogenase, in children with different variants of pyelonephritis.

Materials and methods: 148 children with pyelonephritis from 3 to 18 years were examined. According to the results of catamnestic observation, they were divided into 2 groups: I – 92 people, children with pyelonephritis, in which catamnesis was diagnosed 3 or more episodes of recurrence of pyelonephritis in 2 years, II – 56 children with pyelonephritis, in which for 2 years no relapse of the disease was noted. The control group consisted of 65 somatically healthy children of the same age. All children had a routine comprehensive clinical and laboratory examination and clinical and laboratory markers of fibrillogenic disorder (phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), excretion of oxyproline with urine) were established.

Results: In children with chronic recurrent pyelonephritis were registered phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia significantly more frequently ($p < 0.05$). The congenital malformations of the urinary system were diagnosed in 90.52 % of children of the I group, while they were diagnosed in only 8.93 % of children the II group and were not observed in children of control group.

There is a direct correlation between the incidence of congenital defects of the urinary system and the high level of ET-1 and the high incidence of phenotypic manifestations of fibrillogenesis in children with chronic pyelonephritis. Congenital malformations of the urinary system can be regarded as visceral markers of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Conclusions: In children with recurrent pyelonephritis, compared with the data of children with acute non-recurrent pyelonephritis, phenotypic signs of undifferentiated dysplasia of connective tissue were significantly more marked.

Thus, the negative role of UCTD in the course of pyelonephritis in children has been confirmed. It has been shown that UCTD in children with pyelonephritis is manifested not only by phenotypic features, but also by visceral, such as BD US, which leads to the chronization of the process with frequent relapses.

KEY WORDS: children, violations of fibrillogenesis, dysplasia of a connective tissue, clinical and laboratory markers, oxiprolin, collagen, pyelonephritis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mariana Iskiv, junior research associate of the department of Clinical Genetics of Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 31 a, Lysenko Street, Lviv, Ukraine, 79008, fax: (032) 275-38-44, Assistant Professor Department of Proupedeutics Pediatrics and Medical Genetics of Lviv National Medical University,

69, Pekarska Street, Lviv, Ukraine, 79010, Medicover Ukraine, 102, Antonovycha Street, Lviv, Ukraine, 79057, e-mail: iskivmarjana20@gmail.com, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Natalia Lukyanenko, MD, PhD, Full Professor, Department of Clinical Genetics Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 31 a, Lysenko Street, Lviv, Ukraine, 79008, fax: (032) 275-38-44, e-mail: nslukyanenko@gmail.com, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ФИБРИЛОГЕНЕЗА

Иськів М. Ю., Лукьяненко Н. С.

Резюме: Распространенность микробно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, по эпидемиологическим исследованиям, составляет 29,0 на 1000 детского населения. Врожденные дефекты коллагенообразования становятся основой для развития различных патологических изменений со стороны почек и мочевыводящих путей, вызывая тяжелое течение заболевания и резистентность к терапии.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) как один из самых мощных вазоконстрикторов является маркером и предиктором тяжести течения многих заболеваний, связанных с патологией сосудов, усиливает продукцию цитокинов и тем самым может инициировать процесс воспаления при пиелонефрите.

Цель. Анализ роли эндотелиальной дисфункции и недифференцированной дисплазии соединительной ткани как висцеральных маркеров нарушения фибриллогенеза, в хронизации пиелонефрита у детей.

Материалы и методы. Обследовано 148 детей с пиелонефритом от 3 до 18 лет, которые были разделены на 2 группы: I – 92 человека, дети с хроническим рецидивирующим пиелонефритом (ХрПн), II – 56 детей с острым пиелонефритом (ОПн). Контрольную группу составили 65 соматически здоровых детей. Детям проводилось рутинное комплексное клиничко-лабораторное обследование нарушения фибриллогенеза.

Результаты. У детей с ХрПн достоверно чаще отмечались фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). В 90,52 % детей I группы диагностировали врожденные пороки развития мочевыделительной системы (ВПР МВС), тогда как во II-й группе они диагностировались только у 8,93 % детей, и не регистрировались среди детей контрольной группы.

Наличие прямой связи между частотой ВПР МВС, высоким уровнем ЭТ-1 и значительной частотой фенотипических проявлений нарушения фибриллогенеза у детей с рецидивирующим пиелонефритом позволяет расценивать эти признаки в качестве висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которые обуславливают тяжелое течение пиелонефрита у детей.

Выводы. У детей с хроническим рецидивирующим течением пиелонефрита уровень содержания ЭТ-1 был достоверно выше по сравнению с показателями детей с острым нерезицидивирующим пиелонефритом. Подтверждена отрицательная роль НДСТ в течении пиелонефрита у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, нарушение фибриллогенеза, дисплазия соединительной ткани, клиничко-лабораторные маркеры, оксипролин, коллаген, пиелонефрит

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иськів Марьяна Юрьевна, младший научный сотрудник отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», улица Лысенко, 31 а, Львов, Украина, 79008, ассистент кафедры пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, улица Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, Medicover Ukraine, улица Антоновича, 102, Львов, Украина, 79057, факс: (032) 275-38-44, e-mail: iskivmarjana20@gmail.com, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Лукьяненко Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», профессор кафедры пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, улица Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, факс: (032) 275-38-44, e-mail: nslukyanenko@gmail.com, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

СИНДРОМ ЖОВЧОВИТКАННЯ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Хворостов Є. Д., Цівенко О. І., Бичков С. О., Гриньов Р. М., Захарченко Ю. Б.

Метою дослідження була оцінка результатів хірургічного лікування хворих ЖКХ, у яких розвинувся в післяопераційному періоді синдром жовчовиткання (ЖВ) з метою оптимізації та вдосконалення діагностичної програми та хірургічної тактики лікування із застосуванням мініінвазивних втручань.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів хірургічного лікування протягом раннього післяопераційного періоду хворих на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), яким виконали лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ).

Результати. У ранньому післяопераційному періоді у 67 (0,6 %) хворих віком $56,9 \pm 7,4$ відзначено ЖВ. Жінок – 54 (81 %), чоловіків – 13 (19 %). ЖВ спостерігалось у 21 (31,3 %) хворого, оперованого з приводу хронічного холециститу, і у 46 (68,7 %) – з приводу гострого холециститу. У 54 (81,0 %) хворого відзначалося надходження жовчі по дренажу, а у 13 (19,0 %) пацієнтів – скупчення жовчі в черевній порожнині діагностовано після видалення дренажів, за клінічними проявами і даними УЗД. У 23 (34,3 %) хворих ЖВ вдалось зупинити консервативними методами. Мініінвазивні ендоскопічні, пункційні під контролем УЗД та релапароскопія були ефективними у 35 (52,3 %) хворих. Лапаротомія була виконана у 9 (13,4 %) хворих, при цьому у 6 (9,0 %) пацієнтів виконали лапаротомію, санацію і дренажування черевної порожнини і в 1 (1,5 %) випадку – при виявленні крайового пошкодження правого печінкового протоку – ушивання дефекту і дренажування холедоха за Вишневським. У 2 (3,0 %) пацієнтів причиною післяопераційного ЖВ був дефект гепатікохоледоха більш ніж на 2/3 його діаметра. Цим хворим виконали накладення гепатікоєюноанастомозу за Ру.

Висновок. Встановлення дренажів в підпечінковий простір і правий фланк забезпечують ранню діагностику післяопераційних ускладнень, одним з яких є синдром ЖВ. З метою визначення причини та локалізації синдрому ЖВ залежно від об'єму ЖВ виконують ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію. Повторна лапароскопія показана при явищах жовчного перитоніту, значному скупченні жовчі в черевній порожнині. Комплексне застосування релапароскопії, трансдуоденальних ендоскопічних втручань і пункцій методик дозволяє істотно зменшити число лапаротомних операцій для корекції виниклих ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: жовчнокам'яна хвороба, лапароскопічна холецистектомія, синдром жовчовиткання, хірургічна тактика, релапароскопія

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Хворостов Євген Дмитрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7167-2478>

Цівенко Олексій Іванович, д.мед.наук, професор кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>

Бичков Сергій Олександрович, д.мед.н., професор кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>

Гриньов Роман Миколайович, к.мед.н., доцент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: roman.m.grinjov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6527-4238>

Захарченко Юрій Броніславович, к.мед.н., доцент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, вул. Ігора Муратова, 9, Харків, Україна, 61052, e-mail: zaharyb@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-5068>

ВСТУП

На сучасному етапі розвитку хірургії «золотим стандартом» у лікуванні різних

форм жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) є лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ). Однак, маючи великий міжнародний досвід виконання ЛХЕ і її високу ефективність,

ризик виникнення інтра- та після операційних ускладнень залишається відносно високим. Їх розвиток істотно впливає на результати оперативного лікування, пролонгує терміни післяопераційного періоду [1]. У структурі ускладнень після ЛХЕ провідне місце займає синдром жовчовитікання (СЖВ), що характеризується різним за обсягом зовнішнім або внутрішньочеревним жовчовитіканням в ранньому післяопераційному періоді, який слід розглядати як самостійну проблему, оскільки він може мати дуже серйозні наслідки і бути небезпечним для життя пацієнта. Частота СЖВ після ЛХЕ, за даними літератури, становить 0,5–1,6 % [2, 3]. Основними причинами розвитку СЖВ можуть бути: інфільтративно-змінене ложе жовчного міхура, аберантні печінково-міхурові протоки ложа жовчного міхура (ходи Люшка), негерметичність кукси міхурової протоки і ятрогенні пошкодження близько розташованих до ложа жовчного міхура сегментарних або магістральних жовчних проток [4–7]. Безумовно, ризик таких пошкоджень значно зростає при деструктивних формах запалення жовчного міхура з формуванням щільного навколопузирного запального інфільтрату і при синдромі Міріззі. На думку багатьох авторів, найбільш ефективним методом лікування СЖВ є ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) в поєднанні з назобіліарним дренажуванням або біліодуоденальним стентуванням жовчних протоків [8, 9].

МЕТА РОБОТИ

Цього дослідження полягала у поліпшенні результатів хірургічного лікування хворих на ЖКХ, у яких розвинувся СЖВ шляхом оптимізації та вдосконалення діагностичної програми та хірургічної тактики застосування мініінвазивних втручань.

Робота виконана відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Розробка малоінвазивних оперативних втручань у лікуванні хворих на жовчнокам'яну хворобу, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки», № 0100U005308.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування, а саме ЛХЕ, 10867 пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді з приводу різних форм ЖКХ в клініці хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна з квітня 1994 по вересень 2018 року. Всі втручання завершували дренажуванням черевної порожнини одним або двома трубковими дренажами.

Нами вивчена частота і причини СЖВ в ранньому післяопераційному періоді. Для оцінки післяопераційного СЖВ враховувався як добовий дебіт жовчі по дренажу черевної порожнини, так і дані УЗД і КТ органів черевної порожнини, при яких визначали обсяг відокремленого скупчення рідини в проекції ложа, видаленого жовчного міхура, а також локалізацію і обсяг вільної рідини в різних відділах черевної порожнини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

СЖВ було визначено у 0,6% (n = 67) хворих середній вік склав $56,9 \pm 7,4$ років. Серед них частка жінок склала 81% (n = 54), чоловіків – 19 % (n = 13). Отримані результати аналізу наведені у табл. 1.

У 25 (37,3 %) хворих із СЖВ з виділенням жовчі по дренажу в обсязі 150–200 мл. на добу і відсутністю клініки жовчного перитоніту, при проведенні УЗД виявлено інфільтрат з незначним рідинним утворенням в ложі жовчного міхура, інших рідинних скупчень в черевній порожнині не визначалося. У таких випадках нами змінювався режим дренажування підпечінкового простору – проводилося промивання розчинами антисептиків з активною аспірацією секрету, антибактеріальна і дезінтоксикаційна терапія. При відсутності порушення жовчовідтоку, на тлі повного відновлення пасажу кишкового вмісту і проведеного консервативного лікування під контролем УЗД спостерігали зменшення інфільтрату і обсягу рідинного компонента в області ложа видаленого жовчного міхура. ЖВ по дренажу спостерігалось протягом 3–5 діб і закінчувалося під впливом консервативної терапії без віддалених ускладнень.

Результати ендоскопічного лікування пацієнтів з синдромом жовчовитікання

Показники (n = 67)	Результати (абс., %)
<i>Причина проведення холецистектомії</i>	
Хронічний холецистит	21 (31,3 %)
Гострий холецистит	46 (68,7 %)
<i>Локалізація жовчовитікання</i>	
Скупчення в черевній порожнині	13 (19,0 %)
Надходження по дренажу	54 (81,0 %)
<i>Об'єм жовчовитікання по дренажу</i>	
150–200 мл	25 (37,3 %)
Більше 200 мл	34 (50,7 %)
<i>Методи корекції жовчовитікання</i>	
Консервативні	23 (34,3 %)
Мініінвазивні ендоскопічні, пункційні та релaparоскопія	35 (52,3 %)
Лапаротомія	9 (13,4 %)

При виділенні жовчі по дренажу більше 200 мл протягом 2–3 діб після операції, 34 (50,7 %) хворим проводили УЗД черевної порожнини, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ), що дозволяє визначити цілісність позапечінкових жовчних шляхів, наявність, ступінь і причину біліарної гіпертензії. При необхідності – декомпресію біліарного дерева досягали шляхом виконання ЕРХПГ з подальшим проведенням назобіліарного дренажу. Патогенетично обґрунтованим методом лікування післяопераційного СЖВ є декомпресія біліарної системи. У 21 (31,3 %) пацієнтів ЕПСТ з назобіліарним дренажу виявилася ефективною і ЖВ було зупинено протягом 5–8 діб. При відсутності позитивної динаміки в стані пацієнта, що підтверджувалося клінічними і лабораторними даними, безуспішності або неефективності ЕРХПГ, збереженні або посиленні болів у животі, появи симптомів інтоксикації і роздратування очеревини 13 (19,4 %) хворим була виконана релaparоскопія в умовах внутрішньовенного наркозу з ШВЛ. При санаційній релaparоскопії, як правило без технічних труднощів виконували за показаннями додаткову електрокоагуляцію ложа жовчного міхура, при необхідності кліпування ходів Люшка або неспроможну куксу міхурового

протока, адекватну санацію і дренажу черевної порожнини трубковими дренажами з трьох точок. У разі виникнення в ході виконання релaparоскопії сумнівів у відсутності ятрогенного пошкодження позапечінкових жовчних проток, то обов'язковим вважали виконання інтраопераційної холангіографії через куксу протоки, що було виконано 8 пацієнтам, при цьому ознак ятрогенних пошкоджень не було виявлено.

У 12 (17,9 %) хворих скупчення жовчі в черевній порожнині було виявлено за даними УЗД після видалення дренажів на 5–9 дні післяопераційного періоду. У 1 (1,5 %) хворого консервативна терапія виявилася безуспішною, при зростаючому обсязі рідини в черевній порожнині і появі ознак подразнення очеревини хворому виконані діагностична відеолaparоскопія, лaparотомія, при ревізії встановлено наявність біломи ложа жовчного міхура з розвитком загального жовчного перитоніту (ЖП). Хворому виконані коагуляція, тампонування ложа жовчного міхура, санація і дренажу черевної порожнини, ЕРХПГ (пошкодження позапечінкових жовчних шляхів не було виявлено) з ЕПСТ і назобіліарним дренажу, проведення комплексної консервативної терапії, через тринадцять днів пацієнт був виписаний. У 7 (10,1 %) з них

виконувалася реллапароскопія з санацією черевної порожнини і дренажуванням, а у 4 (6,0 %) – обмежене скупчення жовчі в підпечінковому просторі евакуйовано пункційним методом під контролем УЗД. Ускладнень при застосуванні даної тактики не спостерігалось.

Лапаротомія була виконана у 9 (13,4 %) хворих, показанням до якої були інтраопераційні пошкодження позапечінкових жовчних протоків. У всіх цих пацієнтів був ускладнений перебіг ЖКХ – щільні запальні перипузирні інфільтрати, синдром Мірізі І типу, що викликало зміни анатомії і виражені технічні труднощі. У 6 (9,0 %) пацієнтів лапаротомія, санація і дренажування черевної порожнини була виконана з приводу розлитого жовчного перитоніту на ранніх етапах освоєння лапароскопічних технологій і в 1 (1,5 %) випадку – при виявленні крайового пошкодження правого печінкового протоку – зроблено ушивання дефекту і дренажування холедоха за Вишневським. У 2 (3,0 %) пацієнтів причиною післяопераційного СЖВ був дефект гепатікохоледоха більш ніж на 2/3 його діаметра. Цим хворим виконали накладення гепатікоєюноанастомозу на виключеною петлі тонкої кишки по Ру з адекватною санацією та дренажуванням черевної порожнини.

При спостереженні за хворими, які перенесли хірургічну корекцію ятрогенних ушкоджень позапечінкових жовчних протоків, у віддаленому післяопераційному періоді (від 1 року до 12 років) клінічних, лабораторних та інструментальних даних за розвиток стриктур магістральних жовчних проток не виявлено.

ВИСНОВКИ

1. Встановлення дренажів в підпечінковий простір і правий фланк забезпечують ранню діагностику післяопераційних ускладнень, одним з яких є синдром жовчовитікання.

2. При жовчовитіканні до 200 мл на добу, необхідно виконання ультразвукового дослідження органів черевної порожнини з метою виявлення скупчення жовчі в ложі видаленого жовчного міхура і інших анатомічних областях черевної порожнини, промивання розчинами антисептиків з активною аспірацією виділень по дренажу, проведення антибактеріальної і дезінтоксикаційної терапії.

3. При жовчовитіканні більше 200 мл на добу, необхідно виконання ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії з метою визначення причини розвитку синдрому жовчовитікання. При підтвердженні травми магістральних жовчних проток показана реконструктивна операція з лапаротомного доступу.

4. Жовчовитікання по дренажу, що супроводжуються явищами жовчного перитоніту або значним скупченням жовчі в черевній порожнині при відсутності рентгенологічних даних травми гепатікохоледоха вимагає виконання реллапароскопії, яка носить не тільки діагностичну, але і лікувальну спрямованість.

5. Комплексне застосування реллапароскопії, трансдуоденальних ендоскопічних втручань і пункційних методик дозволяє істотно зменшити число лапаротомних операцій для корекції виниклих ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Canena J. Outcomes of endoscopic management of primary and refractory postcholecystectomy biliary leaks in a multicentre review of 178 patients / Canena J, Horta D, Coimbra J, Meireles L, Russo P, Marques I, et al. // BMC Gastroenterology. – 2015. – No. 15(1). – 105–114. DOI: 10.1186/s12876-015-0334-y.
2. Ljubicic N. Biliary leakage after urgent cholecystectomy: Optimization of endoscopic treatment / Ljubicic N, Biscanin A, Pavic T, Nicolic M, Budimir I, Mijić A, Đuzel A // World J Gastroenterol. – 2015. – No. 5(7). – P. 547–554. DOI 10.4253/wjge.v7.i5.547.
3. Lo Nigro C. Bileleaks after videolaparoscopic cholecystectomy: duct of Luschka. Endoscopic treatment in a single center and brief literature review on current management / Lo Nigro C, Geraci G, Diciuto A, et al. // Ann Ital Chir. – 2012. – No. 4(83). – P.303–312.
4. Masuda Y. Successful treatment of limy bile syndrome extending to the common bile duct by laparoscopic cholecystectomy and common bile duct exploration: A case report and literature review / Masuda Y, Mizuguchi Y, Kanda T, Furuki H, Mamada Y, Taniyai N et al. // Asian Journal of Endoscopic Surgery. – 2016. – No.10(1). – P. 59–62. DOI 10.1111/ases.12317.

5. Mehmedovic Z. Rare Case of Biliary Leakage After Laparoscopic Cholecystectomy-Diagnostic Evaluation and Nonsurgical Treatment: a Case Report / Mehmedovic Z, Mehmedovic M, Hasanovic J. // *Acta Informatica Medica*. – 2015. – No. 23(2). – P. 116. DOI 10.5455/aim. 2015. 23. 116–119
6. Kim H. Endoscopic intervention for persistent bile leakage after cholecystectomy / Kim H. // *Gastrointestinal Intervention*. – 2016. – No. 5(3). – P. 224–225. DOI 10.18528 / gii160021
7. Brady P. Endoscopic Treatment of Biliary Leaks After Laparoscopic Cholecystectomy: Cut or Plug? / Brady P, Taunk P. // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2017. – No. 63(2). – P. 273–274. DOI 10.1007/s10620-017-4852-z.
8. Rustagi T. Endoscopic Management of Biliary Leaks After Laparoscopic Cholecystectomy / T. Rustagi, H. Aslanian // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2014. – No. 48(8). – P. 674–678. DOI 10.1097/mcg.0000000000000044.
9. Doumenc B. Biliary leakage from gallbladder bed after cholecystectomy: Luschka duct or hepaticocholecystic duct? / Doumenc B, Boutros M, Dégremont R, Bouras A. // *Morphologie*. – 2016. – No. 100 (328). – P.36–40. DOI 10.1016 / j. morpho. 2015.08.003.

REFERENCES

1. Canena, J., Horta, D., Coimbra, J., Meireles, L., Russo, P., Marques, I. et al. (2015). Outcomes of endoscopic management of primary and refractory postcholecystectomy biliary leaks in a multicentre review of 178 patients. *BMC Gastroenterology*, 15 (1), 105–114. DOI 10.1186/s12876-015-0334-y
2. Ljubicic, N., Biscanin, A., Pavic, T., Nicolic, M., Budimir, I., Mijić, A., Đuzel, A. (2015). Biliary leakage after urgent cholecystectomy: Optimization of endoscopic treatment. *World J Gastrointest Endosc*, 5 (7), 547–554. DOI 10.4253/wjge.v7.i5.547
3. Lo, Nigro, C., Geraci, G., Dciuto, A. et al. (2012). Bileleaks after videolaparoscopic cholecystectomy: duct of Luschka. Endoscopic treatment in a single center and brief literature review on current management. *Ann Ital Chir*, 4 (83), 303–312.
4. Masuda, Y., Mizuguchi, Y., Kanda, T., Furuki, H., Mamada, Y., Taniai, N. et al. (2016). Successful treatment of limy bile syndrome extending to the common bile duct by laparoscopic cholecystectomy and common bile duct exploration: A case report and literature review. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 10 (1), 59–62. DOI 10.1111/ases.12317
5. Mehmedovic, Z., Mehmedovic, M., Hasanovic, J. (2015). Rare Case of Biliary Leakage After Laparoscopic Cholecystectomy-Diagnostic Evaluation and Nonsurgical Treatment: a Case Report. *Acta Informatica Medica*, 23(2), 116. DOI 10.5455/aim. 2015. 23. 116–119
6. Kim H. (2016). Endoscopic intervention for persistent bile leakage after cholecystectomy. *Gastrointestinal Intervention*, 5 (3), 224–225. DOI 10.18528 / gii160021
7. Brady, P., Taunk, P. (2017). Endoscopic Treatment of Biliary Leaks After Laparoscopic Cholecystectomy: Cut or Plug? *Digestive Diseases and Sciences*, 63 (2), 273–274. DOI 10.1007/s10620-017-4852-z
8. Rustagi, T., Aslanian, H. (2014). Endoscopic Management of Biliary Leaks After Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48 (8), 674–678. DOI 10.1097/mcg.0000000000000044
9. Doumenc, B., Boutros, M., Dégremont, R., Bouras, A. (2016). Biliary leakage from gallbladder bed after cholecystectomy: Luschka duct or hepaticocholecystic duct? *Morphologie*, 100 (328), 36–40. DOI 10.1016 / j. morpho. 2015.08.003

BILE LEAK SYNDROME AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Khvorostov Eu. D., Tsivenko O. I., Bychkov S. O., Hrynov R. M., Zakharchenko Yu. B.

Aim of the study was the assessment of surgical treatment results of patients with cholelithiasis, who had external or internal bile leakage (BL), for the optimization and improvement of diagnostic programme and surgical tactic of minimally invasive techniques usage.

Materials and methods. Results of surgical treatment during the early postoperative period of patients with cholelithiasis, who underwent laparoscopic cholecystectomy (LC) were analysed.

Results. In early post-operative period 67 patients, mean aged $56,9 \pm 7,4$ had BL. 54 (81,0 %) of them were women, 13 (19,0 %) were men. 21 (31,3 %) patients underwent LC due to chronic cholecystitis, 46 (68,7 %) patients had acute cholecystitis. In 54 (81,0 %) cases there was drainage bile leakage, in 13 (19,0 %) cases bile collection in abdominal cavity was identified several days after drains ejection, due to clinical manifestation and ultrasonography data. 23 (34,3 %) patients were treated conservatively. Minimally invasive

endoscopic manipulations, ultrasonography controlled percutaneous drainage and relaparotomy were effective in 35 (52,2 %) patients, 9 (13,4 %) patients underwent laparotomy with following surgical correction of BL. These patients had dense perivesical infiltrates, Mirizzi's syndrome type I. 6 (9,0 %) patients underwent laparotomy, abdominal cavity sanitation and drainage. In 1 (1,5 %) case partial right bile duct injury was identified, defect suturing and Vishnevsky common bile duct drainage. In 2 (3,0 %) cases the cause of BL was more than 2/3 diameter injury of common bile duct. These patients underwent Roux-en-Y hepaticojejunostomy.

Conclusion. Installation of drainage into the hepatic space and the right flank provide early diagnosis of postoperative complications, one of which is bile flow syndrome. Ultrasound examination of abdominal organs and endoscopic retrograde cholangiopancreatography are performed to determine the cause and localization of the syndrome of the BL syndrome, depending on the volume of the BL. Repeated laparoscopy is indicated for the phenomena of bile peritonitis, significant accumulation of bile in the abdominal cavity. The complex usage of relaparoscopy, transduodenal endoscopic interventions and puncture techniques can significantly reduce the number of laparotomy operations to correct complications.

KEY WORDS: cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy, bile leakage, surgical tactics, relaparoscopy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Khvorostov Yevgen, MD, PhD, Full Professor, Head of department surgical diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052,

e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7167-2478>

Tsivenko Olexii, MD, PhD, Full Professor, Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>

Bychkov Sergii, MD, PhD, Full Professor, Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052; e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>

Hrynov Roman, MD, PhD, Associate professor, Department of surgical diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052; e-mail: roman.m.griniov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6527-4238>

Zakharchenko Yuriy, MD, PhD, Associate professor, Department of surgical diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 9, Igora Muratova str., Kharkiv, Ukraine, 61052; e-mail: zaharyb@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-5068>

СИНДРОМ ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Хворостов Е. Д., Цивенко А. И., Бычков С. А., Гринев Р. Н., Захарченко Ю. Б.

Целью исследования была оценка результатов хирургического лечения больных ЖКБ, у которых развился синдром желчеистечения (СЖИ) путем оптимизации и совершенствования диагностической программы и хирургической тактики лечения с применением миниинвазивных вмешательств.

Материалы и методы. В работе проведен анализ результатов хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ), которым выполнили лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ).

Результаты. СЖИ в раннем послеоперационном периоде наблюдали у 67 больных. У 54 (81,0 %) больных отмечалось поступление желчи по дренажу, а у 13 (19,0 %) пациентов – скопление желчи в брюшной полости диагностировали после удаления дренажей, по клиническим проявлениям и данным УЗИ. У 23 (34,3 %) больных ЖИ купировано консервативными методами. Миниинвазивные эндоскопические, пункционные под контролем УЗИ и релапароскопия были эффективны у 35 (52,2 %) больных, 9 (13,4 %) пациентам выполнена лапаротомия с последующей хирургической коррекцией ЖИ. У 6 (9,0 %) пациентов выполнили лапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости и в 1 (1,5 %) случае – при выявлении краевого повреждения правого печеночного протока – ушивание дефекта и дренирование холедоха по Вишневному. В 2 (3,0 %) пациентов причиной развития СЖИ был дефект гепатикохоледоха более чем на 2/3 его диаметра. Этим больным выполнили наложения гепатикоеноанастомоза по методу Ру.

Выводы. Установление дренажей в подпеченочное пространство и правый фланк обеспечивают раннюю диагностику послеоперационных осложнений, одним из которых является синдром ЖИ. С целью определения причины и локализации синдрома ЖИ в зависимости от объема ЖИ выполняют ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эндоскопическую, ретроградную холангиопанкреатографию. Повторная лапароскопия показана при явлениях желчного перитонита,

значительном скоплении желчи в брюшной полости. Комплексное применение релaparоскопии, трансдуоденальных эндоскопических вмешательств и пункционных методик позволяет существенно уменьшить число лапаротомных операций для коррекции возникших осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, синдром желчеистечения, хирургическая тактика, релaparоскопия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хворостов Евгений Дмитриевич, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: evgeniy.d.khvorostov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7167-2478>

Цивенко Алексей Иванович, д.мед.н., профессор кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>

Бычков Сергей Александрович, д.мед.н., профессор кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>

Гринев Роман Николаевич, к.мед.н., доцент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: roman.m.grinjov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6527-4238>

Захарченко Юрий Брониславович, к.мед.н., доцент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, ул. Игоря Муратова, 9, Харьков, Украина, 61052, e-mail: zaharyb@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-5068>

PREDICTION OF PROLONGED COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN ON THE BASIS OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF LYMPHOCYTES OF BLOOD

Kolesnyk Yana

Objectives. The article presents the results of research on the definition of criteria for predicting the adverse course of infectious mononucleosis (IM) in children on the basis of the structural organization of lymphocytes of blood.

Materials and methods. There were 68 children aged three to fifteen years suffering from IM under supervision. The diagnosis of IM was verified by PCR (detection of EBV DNA in the blood) and ELISA (anti-EBV Ig M and Ig G). The biophysical organization of the cytoplasmic membrane of lymphocytes was determined by the method of electron paramagnetic resonance (EPR) of spin probes using the method of additional broadening at microwave parameters 9.39 GHz, amplitude of high-frequency modulation 1 gauge, magnetic field scan time 200 sec, time constants 0.1 milliseconds (ms). Microviscosity of the intracellular environment of lymphocytes was determined by the mobility parameter of a water-soluble probe (nickel ferricyanide), which easily penetrates into the cytoplasm and in combination with extracellular paramagnetic ions, allows to evaluate the microviscosity of intracellular contents in relative units (r.u.).

Results. According to the results of observations, it is established that at the stages of manifestation of the disease there are pronounced violations of the biophysical organization of the structure of lymphocytes in the form of a decrease of viscosity and elastic properties of intracellular content and cytoplasmic membrane of lymphocytes. It was characterized by the fact that the average values of the penetration rate of the electron paramagnetic resonance of the spin probe (PR EPR s.p) in patients of both groups were significantly higher than the normative ones. In the group with smooth course, they exceeded the norm by 1.5 times, and in patients with prolonged course by 1.8 times, and the values of the microviscosity of intracellular contents (MIC) were significantly reduced compared to the control – by 22.1 % in patients with a smooth course of the disease and 25.1 % – with a prolonged course of IM.

Conclusions. In patients with prolonged course of IM these disorders were more pronounced than in the smooth course of the disease. In the period of convalescence, the indicators of the biophysical organization of the structure of lymphocytes of patients with a smooth course of IM did not differ from the norm, and in patients with a prolonged course of the disease, their reliable deviation was revealed.

KEY WORDS: children, infectious mononucleosis, structure, lymphocyte, prognosis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kolesnyk Yana V., assistant of Department of Children's Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, 160, Geroev Stalingrada, av., Kharkiv, Ukraine, 61000, e-mail: yanakolesnik8@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2984-6563>

INTRODUCTION

The relevance of the problem of infectious mononucleosis (IM) is determined by the high level of infection of the pediatric population with Epstein-Barr virus (EBV), the possibility of developing an unfavorable course of the disease and the formation, in some cases, of prolonged immunosuppression with deficiency of T-cell and phagocytic immunity.

In the available literature, the issues of etiology, pathogenesis, and clinical

manifestations of the disease are sufficiently covered [1, 2, 3]. However, data on early diagnosis of infectious mononucleosis are controversial [4, 5]. Late diagnosis of active forms of EBV infection, and therefore untimely treatment, can lead to uncontrolled proliferation of B-lymphocytes, which is a causal factor in the malignancy of WEB-infected cells with the development of lymphoproliferative diseases [6].

It is known that the development and course of infectious pathology depends on the structural and functional state of

lymphocytes [7]. Among the structural and functional systems of the cell, the cytoplasmic membrane, which provides the cell barrier, ion transport, electrical excitability, intercellular communication, intracellular information transfer, plays an important role [8]. Biological membranes are the first to respond to exterior to the cell effects and modification of their structure and properties often underlies the violation of the normal life of the cell, and, as a consequence, in the development of many pathologies, including cancer [9]. Therefore, the study of the structural organization of blood lymphocytes can be a source of development of new ways of diagnosis of variants of the course of various diseases, including IM.

OBJECTIVE

Prediction of prolonged course of infectious mononucleosis in children on the basis of structural organization of lymphocytes of blood.

MATERIALS AND METHODS

There were 68 children aged three to fifteen years suffering from IM under supervision. Of the 68 sick children, 56 (82,4 %) had a moderate form of the disease, and 12 (17,6 %) had a severe form. The severity of the disease was established on the basis of clinical manifestations of the disease and the extent of changes in laboratory tests and instrumental data. All children underwent a standard clinical and laboratory-instrumental examination. The diagnosis of IM was verified by PCR (detection of EBV DNA in the blood) and ELISA (anti-EBV Ig M and Ig G). In 59 children (86,8 %), the IM proceeded acutely, smoothly (first group), in 9 (13,2 %) it was unfavorable (prolonged course) - the second group. The groups were compared by age, gender, disease severity and other parameters. All children received treatment according to approved protocols (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 354 of 09.07.2004). The biophysical organization of the cytoplasmic membrane of lymphocytes was determined by the method of electron paramagnetic resonance (EPR) of spin probes using the method of

additional broadening at microwave parameters 9.39 GHz, amplitude of high-frequency modulation 1 gauge, magnetic field scan time 200 sec, time constants 0.1 milliseconds (ms). Microviscosity of the intracellular environment of lymphocytes was determined by the mobility parameter of a water-soluble probe (nickel ferricyanide), which easily penetrates into the cytoplasm and in combination with extracellular paramagnetic ions, allows to evaluate the microviscosity of intracellular contents in relative units (r.u.).

The results of similar studies of postgraduate students of the Department of Department of Children's Infectious Diseases of Kharkiv National Medical University were taken as a control group (Anenkova I. Yu., 2011).

The mathematical and statistical processing of the obtained data was carried out using the standard package of the program «Statistica».

When processing the results of the study, we calculated the arithmetic mean of the series (M), the mean square deviation (σ), the error of the arithmetic mean of the series (m). The probability of differences between the averages was determined using the Student's t test (t), and the relationship between the obtained parameters was estimated on the basis of the correlation coefficient (r) and the error probability (p).

RESULTS AND DISCUSSION

The study of the structural and functional state of the cytoplasmic membrane of lymphocytes showed that the average values of the penetration rate of the electron paramagnetic resonance of the spin probe (PR EPR s.p) in patients of both groups were significantly higher than the normative ones. In the group with smooth course they exceeded the norm by 1.5 times ($p < 0.001$), and in patients with prolonged course by 1/8 times ($p < 0.001$). Highly significant differences were also found between groups of patients. In this case, the value of the PR EPR s.p. in patients with prolonged course by 15.8 % ($p < 0.001$) exceeded those in patients with smooth course of IM (tab. 1).

Table 1

Distribution of patients in groups according to the values of structural and functional state of lymphocytes

Indicators	Grades of the indicator	Smooth course n = 37		Prolonged course n = 31		P
		abs	%	abs	%	
PR EPR s.p.,r.u.	< 0,37	8	21,6	0	0	< 0,001
	0,38-0,39	23	62,1	10	32,3	< 0,001
	0,40-0,47	6	16,2	13	41,9	< 0,001
	> 0,48	0	0	8	25,8	< 0,001
M ± m		0,38 ± 0,01***		0,44 ± 0,011***,°°°		
Control, n = 23		0,25 ± 0,011				
MIC, r.u.	< 1,70	1	2,7	19	61,3	< 0,001
	1,71–1,80	20	54,1	11	35,5	> 0,05
	> 1,81	16	43,2	1	3,2	< 0,05
M ± m		1,80 ± 0,05***		1,64 ± 0,05***,°°°		
Control, n = 23		2,31 ± 0,12				

Notes:

*** – p < 0,001 in comparison with the control group;

°°° – p < 0,001 in comparison with the smooth course.

It should be noted that the value of the PR EPR s.p. < 0.37 e.p. were specific to patients with a smooth course of IM, as they were diagnosed only among them (21.6 %) and did not occur in the alternative group (0 %; p < 0.001). Interval 0.38–0.39 r.u. was found to be specific for patients with a smooth disease course, as it was 1.9 times more frequent (p < 0.001) among them (62.1 %) than among patients with a prolonged course (32.3 %). Conversely, higher values of the index (0.40–0.47 e.p.) were found to be specific for patients with prolonged course of IM, as 2.6 times more often (p < 0.001) were determined in this group (in 41.9 %) than among patients with a smooth disease course (16.2 %). And very high values of the index (> 0.48 e.p.) were determined specific for patients with prolonged course, as they were detected in 25.8 % of them and did not occur in the alternative group (0 %; p < 0.001).

With regard to the indicator of microviscosity of the intracellular content (MIC) (see tab. 1), its values were significantly reduced compared with the control – by 22.1 % (p < 0.001) in patients with a smooth course of the disease and by 25.1 % (p < 0.001) with prolonged course of IM. In addition, in patients with prolonged disease, the values on 9 % (p < 0.001) were lower than in the group with a smooth course of disease. Therefore, the interval of the indicator < 1.70 r.u.

appeared relatively specific for patients with prolonged disease and was determined 23 times more often (p < 0.001) in them (61.3 %) than in the group with smooth disease (2.7 %). The index range is 1.71–1.80 ppm. was nonspecific, as it was diagnosed in approximately equal (p > 0.05) the proportion of patients in both groups, and the interval > 1.81 r.u. was characteristic of patients with a smooth course of IM, as it was found in 43.2% of them and 14 times less (3.2 %; p < 0.001) in the alternative group.

Therefore, in patients of both groups violations of the biophysical organization of the structure of lymphocytes in the form of reduction of their viscosity and elastic properties were established. In patients with prolonged disease, these disorders are more pronounced. The latter allows us to use them to predict the character of the course of IM.

The study of the structural and functional state of the lymphocytes in the period of early convalescence showed that the average values of the PR EPR s.p. at patients with smooth disease did not differ from the norm, and in the group with prolonged course of IM 1.5 times (p < 0.001) exceeded the norm. In addition, in the group with a prolonged course of the disease compared with the smooth course of the disease, the value of PR EPR s.p. 52 % were higher (p < 0.001) (tab. 2).

Distribution of patients in groups according to the values of structural and functional state of lymphocytes (an early convalescence period)

Indicators	Grades of the indicator	Smooth course n=37		Prolonged course n=31		P
		abs.	%	abs.	%	
PR EPR s.p.,r.u.	< 0,20	11	29,7	0	0	< 0,001
	0,21–0,31	21	56,8	3	9,7	< 0,001
	0,32–0,40	5	13,5	19	61,3	< 0,001
	> 0,41	0	0	9	29,0	< 0,001
M ± m		0,25 ± 0,01		0,38 ± 0,011***,°°°		
Control, n = 23		0,25 ± 0,011				
MIC, r.u.	<1,79	2	5,4	21	67,7	< 0,001
	1,80–2,0	3	8,1	10	32,3	> 0,05
	> 2,01	32	86,5	0	0	< 0,001
M ± m		2,430 ± 0,04***		1,78 ± 0,02***,°°°		
Контроль, n = 23		2,31 ± 0,12				

Notes:

*** – p < 0,001 in comparison with the control group;

°°° – p < 0,001 in comparison with the smooth course.

It should be noted that the value of the PR EPR s.p. < 0.20 r.u. were specific to patients with a smooth course of IM, as they were determined in 29.7 % of them and were not detected in the alternative group (0 %; p < 0.001). The index range is 0.21–0.31 r.u. was relatively specific for patients with a smooth disease, as it was diagnosed in 56.8 % of them and only 9.7 % (p < 0.001) in the group with prolonged course. The interval 0.32–0.40 was relatively specific for patients with prolonged course of IM and was 4.5 times more frequent (p < 0.001) in them than in the group with smooth course of the disease, very high values of the index (> 0.41 r.u.) were determined to be specific for patients with prolonged disease, as they were found only among them (29 %; p < 0.001).

With regard to the average values of MIC, in patients with a smooth course of the disease in the period of early convalescence they did not differ from the norm (p > 0.05), and in patients with prolonged course of IM they were lower (by 23 %; p < 0.001) than normative. In addition, in patients with prolonged course, the values of the indicator were significantly lower (27 %; p < 0.001) than in patients with smooth disease. Therefore, the index range is < 1.79 r.u. 12.5 times more often (p < 0.001) was found in the group with a prolonged course of the disease, and a slight decrease or normative (> 2.01 r.u.) its value became specific for patients with a smooth course, as it was

diagnosed only among them (in 86.5 %) and was not determined in the alternative group (0 %; p < 0.001).

Thus, in the period of convalescence, a greater proportion of patients with a smooth course of IM showed a normalization of the biophysical organization of the structure of lymphocytes, and in patients with a prolonged course of the disease, a decrease of viscosity and elastic properties of intracellular contents and an increase in permeability of membranes were detected. This, in turn, contributes to the dysfunction of the lymphocytic link of immunity and ultimately leads to the prolongation of the disease.

CONCLUSIONS

So, the study allows us to draw the following conclusions:

– patients with a smooth course of IM in the debut of the disease revealed a violation of the biophysical organization of the structure of lymphocytes in the form of an increase in the values of PR EPR s.p. and decrease MIC, indicating a decrease of viscosity and elastic properties of intracellular content and cytoplasmic membrane of lymphocytes. In patients with prolonged course of IM, these disorders were more pronounced than in the smooth course of the disease, which allows them to be used for prognostic purposes;

– in the period of convalescence, the indicators of the biophysical organization of the structure of lymphocytes of patients with smooth course of IM did not differ from the norm, and in patients with prolonged course of the disease their deviations were revealed in the form of disturbance of microviscosity of both

intracellular environment and cytoplasm. In our view, these disorders lead to prolonged immunosuppression, which may be an important argument in the development of oncohematologic pathology at later stages of the child's life.

REFERENCES

1. Krasnov, M. V., Stekolshikova, I. A., Borovkova, M. G. et al. (2015). Infectious mononucleosis in children. *Modern problems of science and education*, № 2, (chast 1), 63–69 [in Russian]
2. Tyunyaeva, N. O., Sofronova, I. V. (2014). Infectious mononucleosis: etiological factors, diagnosis and treatment problems. *Journal of new medical technologies*, T 21, № 3, 184–189 [in Russian].
3. Drozdova, N. F., Fazylov, V. H. (2018). Infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus: clinical and pathogenic aspects (review). *The bulletin of contemporary clinical medicine*, T 11, V 3, 59–65 [in Russian].
4. Kish, P. P., Koval, G. M., Petrov, V. O. et al. (2013). The specific period of mononucleosis in the children's age. *Scientific bulletin of uzhhorod university*, V2 (47), 139–144 [in Russian].
5. Pikul, K.V., Ilchenko, V. I., Priluckij, K.Yu. et al. (2011). The specific period of mononucleosis in the children's age. *World of Medicine and Biology*, № 4, 137–141[in Russian].
6. Blohina, E. B. (2003). Rol latentnoj infekcii, vyzvannoj virusom Epshtejna–Barr, v razvitii limfoproliferativnyh zbolevanij. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*, T. 2, № 3, 65–70 [in Russian].
7. Kuznecov, V. I., Morrison, V. V., Lisko, O. B. et al. (2014). Lipids in the structure and functions of biological membranes. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, № 2, 262–266 [in Russian].
8. Stolbovskaia, O. V., Hajrullin, R. M., Kulikova, T.K. et al. (2013). The investigation of viscoelastic properties of the cytoplasmic membrane of human blood lymphocytes by atomic-force microscopy. *Fundamental research*, № 4 (chast5), 1149–1152 [in Russian].
9. Sladkova, E. A., Skorkina, M. Yu., Shamraj, E. A. (2018). Mitogenic response of peripheral blood lymphocytes in patients with lymphocytic leukaemia. *Journal of medical and biological research*, T. 6, № 2, 165–173 [in Russian].

ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТЯЖНОГО ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ НА ПІДСТАВІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ

Колесник Я. В.

Мета. У статті представлені результати досліджень з визначення критеріїв прогнозування затяжного перебігу інфекційного мононуклеозу (ІМ) у дітей на підставі структурної організації лімфоцитів крові.

Матеріали та методи. Під наглядом перебувало 68 дітей у віці трьох – п'ятнадцяти років хворих на ІМ. Діагноз ІМ верифікували методами ПЛР (виявлення ДНК ВЕБ у крові) і ІФА (анти-ВЕБ Ig M і Ig G). Біофізичну організацію цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові визначали методом електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) спинових зондів з використанням методики добавочного уширення при параметрах мікрохвильової частоти 9,39 гігагерц, амплітуди високочастотної модуляції 1 гаусс, часу розвертки магнітного поля 200 сек. константи часу 0,1 мілісекунди (мсек). Про мікрів'язкість внутрішньоклітинного середовища лімфоцитів судили по параметру рухливості водорозчинного зонда (ферроціаніда нікелю), який легко проникає в цитоплазму і в комбінації з позаклітинними парамагнітними іонами, дозволяє оцінювати мікрів'язкість внутрішньоклітинного вмісту в відносних одиницях (від. од.).

Результати. За результатами спостережень встановлено, що на етапах маніфестації захворювання відбуваються виражені порушення біофізичної організації структури лімфоцитів у вигляді зниження в'язко-еластичних властивостей як внутрішньоклітинного вмісту так і цитоплазматичної мембрани лімфоцитів. Це характеризувалося тим, що середні значення швидкості проникнення електронного парамагнітного резонансу спинових зонду (ШПР ЕПР с.з.) у хворих обох груп виявилися достовірно вище нормативних. У групі з гладким перебігом вони перевищували норму в 1,5 рази, а у хворих із затяжним перебігом в 1,8 разів, а значення показника мікрів'язкості внутрішньоклітинного середовища (МВ ВС) виявилися достовірно зниженими порівняно з контролем – на 22,1 % у хворих з гладким перебігом захворювання і на 25,1 % – з затяжним перебігом ІМ.

Висновки. У хворих із затяжним перебігом ІМ зазначені порушення були виражені більшою мірою, ніж при гладкому перебігу хвороби. В періоді реконвалесценції показники біофізичної організації структури лімфоцитів хворих з гладким перебігом ІМ не відрізнялися від нормативу, а у хворих із затяжним перебігом хвороби виявлено достовірне їх відхилення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти, інфекційний мононуклеоз, структура, лімфоцит, прогнозування перебігу

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Колесник Яна Володимирівна, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, пр. Героїв Сталінграду, 160, Харків, Україна, 61000, e-mail: yanakolesnik8@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2984-6563>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ НА ОСНОВАНИИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ

Колесник Я. В.

Цели. В статье представлены результаты исследований по определению критериев прогнозирования затяжного течения инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей на основании структурной организации лимфоцитов крови.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 68 детей в возрасте трех - пятнадцати лет больных ИМ. Диагноз ИМ верифицировали методами ПЦР (выявление ДНК ВЭБ в крови) и ИФА (анти-ВЭБ Ig M и Ig G). Биофизическую организацию цитоплазматической мембраны лимфоцитов крови определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) спиновых зондов с использованием методики добавочного расширения при параметрах микроволновой частоты 9,39 гигагерц, амплитуды высокочастотной модуляции 1 гаусс, времени развертки магнитного поля 200 сек. константы времени 0,1 миллисекунды (мсек). О микровязкости внутриклеточной среды лимфоцитов судили по параметру подвижности водорастворимого зонда (феррицианида никеля), который легко проникает в цитоплазму и в комбинации с внеклеточными парамагнитными ионами, позволяет оценивать микровязкость внутриклеточного содержания в относительных единицах (от. ед.).

Результаты. По результатам наблюдений установлено, что на этапах манифестации заболевания происходят выраженные нарушения биофизической организации структуры лимфоцитов в виде снижения вязкоэластических свойств как внутриклеточного содержания так и цитоплазматической мембраны лимфоцитов. Это характеризовалось тем, что средние значения скорости проникновения электронного парамагнитного резонанса спинового зонда (ШП ЭПР с.з.) у больных обеих групп оказались достоверно выше нормативных. В группе с гладким течением они превышали норму в 1,5 раза, а у больных с затяжным течением – в 1,8 раза, а значение показателя микровязкости внутриклеточного содержимого (МВ ВС) оказалось достоверно сниженным по сравнению с контролем – на 22,1 % у больных с гладким течением заболевания и на 25,1 % – с затяжным течением ИМ.

Выводы. У больных с затяжным течением ИМ указанные нарушения были выражены в большей степени, чем при гладком течении болезни. В периоде реконвалесценции показатели биофизической организации структуры лимфоцитов больных с гладким течением ИМ не отличались от норматива, а у больных с затяжным течением болезни выявлено достоверное их отклонение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, инфекционный мононуклеоз, структура, лимфоцит, прогнозирования течения

ІНФОРМАЦІЯ ОБ АВТОРЕ

Колесник Яна Владимировна, ассистент кафедры детских инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета, пр. Героев Сталинграда, 160, Харьков, Украина, 61000, e-mail: yanakolesnik8@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2984-6563>

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Павлікова К. В., Сорокіна О. Г., Гололобова О. В., Козлов О. П.

Мета. Стаття присвячена вивченню вмісту основних імунних показників у хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) у динаміці захворювання.

Матеріали та методи. Клінічне обстеження хворих на ІМ (n = 60) та пацієнтів контрольної групи (n = 20) передбачало вивчення скарг, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд, стандартні інструментальні та лабораторні дослідження в динаміці, виявлення ДНК ВЕБ у слині та сироватці крові та комплексний аналіз імунних показників. Основні субпопуляції лімфоцитів периферичної крові (CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; CD16⁺; CD8⁺CD28⁺; CD8⁺CD28⁻; CD20⁺; CD25⁺) визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – РС-5, ІЛ-4 – РЕ (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System).

Результати. Комплексне дослідження стану субпопуляцій реагуючих імунних клітин виявило значні порушення з боку клітинної ланки імунної відповіді порівняно з показниками контрольної групи. Встановлено, що імунна відповідь у хворих на ІМ в період розпаду захворювання характеризується дисбалансом клітинної ланки (про що свідчить підвищення вмісту CD3⁺, CD4⁺, та одночасним підвищенням вмісту CD16⁺, CD25⁺).

В періоді реконвалесценції виявлені порушення зберігаються не досягаючи показників контрольної групи у більшій кількості хворих на ІМ.

Висновки. Отримані результати свідчать про значні зміни структурних характеристик системи клітинної ланки імунітету та різноспрямованість імунної відповіді при ІМ. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, зміною рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2-ланки при формуванні затяжних та хронічних форм ВЕБ-інфекції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірус Епштейна-Барр, інфекційний мононуклеоз, показники імунної відповіді

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Лядова Тетяна Іванівна, д.мед.н., професор, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Майдан Свободи, 6, Харків, 61022, Україна, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Волобуєва Ольга Вікторівна, к.мед.н., доцент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Майдан Свободи, 6, Харків, 61022, Україна, e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

Павлікова Ксенія В'ячеславівна, асистент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Майдан Свободи, 6, Харків, 61022, Україна, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Сорокіна Ольга Георгіївна, к.мед.н., асистент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Майдан Свободи, 6, Харків, 61022, Україна, e-mail: o.sorokina@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6646-544X>

Гололобова Олеся Василівна, к.мед.н., доцент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Майдан Свободи, 46 Харків, 61022, Україна, e-mail: o.gololobova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1111-2302>

Козлов Олександр Петрович, к.мед.н., доцент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Майдан Свободи, 6, Харків, 61022, Україна, e-mail: kozlov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0320-1505>

ВСТУП

Кардинальним завданням сучасної інфекційної імунології є з'ясування

імунопатогенетичних механізмів несприятливого перебігу інфекційного процесу, що викликаний герпесвірусними інфекціями, при яких перебіг захворювання зумовлений як

факторами вірусу, так і факторами макроорганізму [1, 2]. В основі ускладненого перебігу або хронізації процесу лежить неефективна імунна відповідь, яка є неспроможною в запобіганні дисемінації вірусу або в повній елімінації збудника з організму, що є причиною формування рецидивів або хронічного перебігу захворювання. В сучасній літературі містяться дані про те, що у пацієнтів, які перенесли інфекційний мононуклеоз (ІМ), незалежно від важкості перебігу хвороби, розвивається вторинний імунодефіцит, що є причиною можливих бактеріальних ускладнень [1, 3–6].

Після перенесеного ІМ не завжди спостерігається поновлення імунного балансу та тривалий час зберігаються зміни в гемограмі [1, 7–9].

Імунологічний статус хворих на ІМ має ряд особливостей. Суть загальної закономірності змін полягає в збільшенні при ІМ числа Т- і В-лімфоцитів, а в субпопуляції Т-лімфоцитів – зростання кількості цитотоксичних клітин, що дозволяє розцінювати ІМ як лімфопроліферативний процес. Підвищення рівня Т-лімфоцитів з супресорною активністю при ІМ є одним з основних регуляторних механізмів пригнічення ранніх етапів експресії В-лімфоцитів, як безпосередньо впливаючи на них, так і опосередковано, інгібуючи активацію Т-хелперів. У свою чергу, зниження Т-хелперів призводить до блокування індукції апоптозу [10]. Отже, при ІМ відбувається сповільнення апоптозу «відпрацьованих» ефекторних клітин і відсутня перешкода для їх участі в імунній відповіді. В кінцевому підсумку, при вірус Епштейна – Барр (ВЕБ) – інфекції може з'явитися вірогідність виникнення аутореактивних, а також злоякісних клонів клітин. Ряд дослідників відзначають з боку гуморальної ланки імунітету підвищення кількості IgA і IgM, що є характерним для важких форм ІМ [11–14].

Крім того, багатьма дослідниками активно вивчається взаємозв'язок між тяжкістю перебігу та окремими показниками імунної системи. При первинній інфекції формуються нейтралізуючі антитіла, антитіла класів IgM та IgG до VCA, пізніше – до EA та NA антигенів ВЕБ. Вважається, що легкий перебіг ІМ пов'язано з ефективним імунологічним захистом Т-клітинної ланки імунітету і високим рівнем альфа-інтерферону (α -ІФН). Важкий перебіг інфекції обумовлено недостатністю як клітинної, так і гуморальної

ланки імунітету, що супроводжується низькими концентраціями α -ІФН, реверсією продукції ІФН з α на γ -тип і порушенням виведення загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦК) [10, 15, 16].

Кількість досліджень, присвячених вивченню характеру імунних розладів лабораторних проявів ІМ залежно від стадії інфекційного процесу у дорослих пацієнтів у нашій країні, дуже обмежена. Потребує також уточнення діагностична значимість специфічних методів імуноферментного аналізу (ІФА) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в різні стадії інфекційного процесу. Робота виконана в рамках НДР кафедри загальної та клінічної імунології та алергології «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» №0117UC04874.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити характер і ступінь порушень імунного статусу у хворих на гостру ВЕБ-інфекцію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставлених завдань дослідження нами були обстежені 60 пацієнтів з ІМ.

Діагноз ІМ у пацієнтів, що знаходилися під нашим спостереженням, був поставлений на підставі клініко-анамнестичних та лабораторних даних. Всі хворі перенесли середньотяжку форму ІМ.

У комплекс обстеження хворих входили клінічний аналіз крові, виявлення атипичних мононуклеарів, визначення специфічних Ig до ВЕБ методом твердофазного ІФА (тІФа), виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР в крові і слині в динаміці захворювання. Для підтвердження діагнозу, крім загального аналізу крові, виконували комплекс серологічних і молекулярно-генетичних досліджень. Як скринінговий експрес-аналіз крові на наявність інфекції ВЕБ застосовували гетерофільний тест в модифікації Гоффа-Бауера (ГБ) (Чірешкіна Н. М., 1973).

Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл (МАТ)

(С. В. Дамбаева, 2002; Л. М. Ханунова, 1999). Для ідентифікації на клітинах CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ використовували відповідні антитіла помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – РС-5, ІЛ-4 – РЕ, ТФРβ – FITC (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюорометрії проводили у відповідності з протоколами виробника. Для дослідження вмісту Іg класів А, М, G в сироватці крові застосовували метод простої радіальної імунодифузії в гелі.

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда.

Діагноз ІМ у пацієнтів, що знаходилися під нашим спостереженням, був поставлений на підставі клініко-анамнестичних та лабораторних даних. Всі хворі перенесли середньо-тяжку форму ІМ.

Госпіталізація хворих в стаціонар здійснювалася з 4 по 20 день захворювання, в більшості випадків з 4 по 11 день. В середньому хворі госпіталізували на $8,3 \pm 3,8$ день хвороби.

З 1 по 10 день захворювання до лікарні надійшло 89 (64,5 %) хворих, з 11 по 20 день – 49 (35,5 %).

Всім хворим на ІМ в стаціонарі проведено комплексне лікування: палатний режим, загальний стіл (дієта № 15). Хворим, у яких було виявлено прояви цитолітичного та мезенхімально-запального синдрому з підвищенням рівнів АлАТ, АсАТ та білірубіну призначалась дієта № 5. Всі хворі отримували симптоматичне лікування: дезінтоксикаційні, десенсибілізуючі, жарознижуючі засоби. У разі виникнення ознак активізації вторинної інфекції пацієнтам призначалась антибактеріальна терапія. В основному препаратами вибору були антибіотики фторхінолонового ряду та цефалоспориної ІІ-ІІІ покоління. Тривалість курсу антибактеріальної терапії в середньому складала $6 \pm 1,2$ днів. Необхідність у проведенні антибактеріальної терапії виникла майже у 70 % (96 хворих на ІМ).

Обсяг терапевтичних заходів визначався формою захворювання, важкістю стану хворого. Базисна терапія включала обмежу-вальний режим, дієтичне харчування. За показниками застосовувалися дезінтоксика-ційні засоби (5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин NaCl, реосорбілакт), рибоксин, спазмолітики, гепатопротектори, сорбенти, рідше, інші препарати. У якості етіотропної терапії використовували валацикловір по 500–1000 мг 3 рази. Ефективність проведеної терапії у хворих на ВЕБ-інфекцію оцінювали на підставі клінічних даних, досягнення біохімічної, лабораторної та вірусологічної ремісії (зникнення ДНК ВЕБ або зниження рівня віремії).

Характеристика та тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ІМ представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на ІМ

Клінічні симптоми	Абсолютна кількість (n = 138)	Процент (%)	Тривалість симптомів (M ± m) днів
Лихоманка	138	100	10,9 ± 1,8
Лімфаденопатія	138	100	15,8 ± 1,1
Загальна слабкість	116	84	8,6 ± 1,2
Збільшення мигдаликів	113	82	8,7 ± 1,4
Болі в горлі	95	69	6,2 ± 1,5
Головний біль	92	66,6	6,2 ± 1,3
Гепатомегалія	91	66	10,8 ± 2,2
Спленомегалія	73	53	9,3 ± 2,1
Порушення сну	33	24	7,4 ± 1,5
Нудота	25	18	5,6 ± 1,3
Висипка	14	10	4,6 ± 1,3

Як видно з таблиці, типовими клінічними проявами ІМ, які виявлялися у 100 % хворих, були підвищення температури тіла, лімфаденопатія. У більшості кількості реєструвалися загальна слабкість (84 %), збільшення мигдаликів (82 %). Нальоти у ротоглотці виявлялися у 99 (71,7 %) пацієнтів, серед яких у вигляді некротичної ангіни – у 4 осіб (4 %), лакунарної – у 61 хворого (61,6 %) і фолікулярної ангіни – у 34 хворих (34,4 %). Об'єктивно у 54,8 % хворих відзначався обкладений язик. Головний біль реєструвався у 92 пацієнтів (66,6 %), болі в горлі при ковтанні у 95 хворих (69 %), збільшення розмірів печінки у 91 (66 %) хворого, спленомегалія – у 73 (53 %) хворих на ІМ. Пальпаторно відзначалося збільшення розмірів печінки в середньому на $2,04 \pm 0,2$ см. При цьому ущільнення її консистенції не спостережувалося. З меншою частотою виявлялися порушення сну у 33 (24 %) хворих, нудота – у 25 (18 %) та висипка у 14 пацієнтів (10 %). Характер висипки у хворих на ІМ мав плямистий та плямисто-папульозний характер.

При виписці зі стаціонару у 58,2 % хворих відзначався астено-вегетативний синдром, а у 27 % пацієнтів, збільшення розмірів печінки до 1 см.

Таким чином, клінічна симптоматика періоду розпалу ІМ у більшості обстежених хворих характеризувалася явищами інтоксикації, лімфаденопатії, тонзилітом, гепатоліснальним синдромом.

У більшості хворих на ІМ показники клінічного аналізу крові характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів від 5,6 до $28,3 \times 10^9$ /л. Виражене збільшення лімфоцитів в періоді розпалу хвороби виявлено у 124 (90 %) хворих і лише у 14 (10 %) пацієнтів лімфоцити не перевищували норми. Більше ніж у 1/3 хворих відзначався моноцитоз 43 (31,2 %) хворих відсотковий вміст моноцитів складав $11,3 \pm 0,9$ %. Патологічні зміни в клінічному аналізі сечі (незначна протеїнурія, лейкоцитурія, циліндрурія) реєструвалися в період розпалу у 42 % хворих ІМ (58 пацієнтів).

У хворих на ІМ відзначалося підвищення АлАТ (у 3–4 рази вище за норму та складала в середньому $2,5 \pm 0,2$ ммоль/(г×л) ($p < 0,05$).

Усі вищеописані зміни зникали по мірі поліпшення загального стану хворих і нормалізації біохімічних показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Комплексний аналіз стану імунної відповіді, його характеру та інтенсивності, балансу субпопуляцій реагуючих клітин, продукції імунорегуляторних молекул має велике значення у вивченні патогенезу та клініки ВЕБ-інфекції, що в кінцевому результаті, сприяє ідентифікації протипу-русної стратегії організму.

Субпопуляційний склад основних лімфоцитів, а також показники, що відображають стан гуморальної імунної відповіді – вміст ЦК та Ig A, M, G вивчали у периферичній крові хворих на ІМ у динаміці захворювання – у періоді розпалу та реконвалесценції (перед випискою із стаціонару). Отримані результати відображені в табл. 2.

Аналіз результатів дослідження вмісту відносних та абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів виявив гетерогенність вмісту цих імунокомпетентних клітин у періоді розпалу захворювання. Як видно з табл. 1, субпопуляційний склад лімфоцитів у групі хворих на ІМ характеризувався певними якісними та кількісними відмінностями порівняно з показниками контрольної групи.

Так, в періоді розпалу ІМ в периферичній крові хворих на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів спостережувалося вірогідне підвищення відносної та абсолютної кількості деяких субпопуляцій лімфоцитів порівняно з даними контрольної групи хворих.

Так, у хворих на ІМ відзначено збільшення вмісту $[CD3^+ - 87,21 \pm 3,34 \%$; $CD4^+ - 47,16 \pm 1,07 \%$; $CD8^+ - 44,16 \pm 3,78 \%$; $CD16^+ - 16,61 \pm 0,6$; $CD20^+ - 18,91 \pm 0,9 \%$; $CD8^+CD28^+ - 17,6 \pm 1,1 \%$; $CD25^+ - 21,4 \pm 1,92 \%$], ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи $[CD3^+ 65,85 \pm 3,5 \%$; $CD4^+ - 42,0 \pm 1,31 \%$; $CD8^+ - 29,4 \pm 1,9 \%$; $CD16^+ - 14,52 \pm 0,44 \%$; $CD20^+ - 13,5 \pm 0,5 \%$; $CD8^+CD28^+ - 14,8 \pm 0,9 \%$; $CD25^+ - 16,0 \pm 1,45 \%$], ($p < 0,05$). Підвищення вмісту Th1-клітин також відзначалося вірогідністю і складало $15,2 \pm 0,94 \%$ проти $11,1 \pm 1,1 \%$ ($p < 0,05$). Нижчими за контрольні значення виявилися рівні $CD8^+CD28^-$, які не відрізнялися від контрольних значень – $5,7 \pm 0,3 \%$ ($p > 0,05$), а вміст Th2-клітин мав тенденцію до зниження: $10,4 \pm 1,78$ проти $12,4 \pm 1,43$ ($p > 0,05$), відповідно.

Таким чином, вивчення фенотипового спектру лімфоцитів крові показало підвищення вмісту зрілих Т-лімфоцитів (CD3⁺), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8⁺), клітин, що експресують активаційний маркер CD25⁺ (рецептор ІЛ-2). Дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 ($p < 0,001$), що обумовлений підвищенням відносного вмісту серед Th-лімфоцитів вмісту Th1 клітин,

підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1 клітин. Крім того, підвищення кількості лімфоцитів, що несуть рецептор до ІЛ-2 (CD25⁺) у гострому періоді ІМ, вочевидь свідчить про активацію імунної системи і збільшення кількості клітин, відповідаючих на ІЛ-2.

Таблиця 2

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ (M ± m)

Показник	ІМ, період розпалу (n = 60)	ІМ, період реконвалесценції (n = 60)	Контроль (n = 20)
Лейкоцити, (10 ⁹ /л)	12,7 ± 0,8 ^{1,2}	6,77 ± 0,36	5,37 ± 0,18
Лімфоцити, (%)	57,67 ± 2,81 ^{1,2}	45,65 ± 2,32 ¹	30,1 ± 1,75
Лімфоцити, (10 ⁹ /л)	5,74 ± 0,65 ^{1,2}	3,6 ± 0,38 ¹	2,55 ± 0,18
CD3 ⁺ -кл, %	87,21 ± 3,34 ^{1,2}	79,21 ± 2,29 ¹	65,85 ± 3,5
CD4 ⁺ -кл, %	47,16 ± 1,07 ¹	44,6 ± 0,98	42,0 ± 1,31
CD8 ⁺ -кл, %	44,16 ± 3,78 ¹	36,6 ± 2,7 ¹	29,4 ± 1,9
CD16 ⁺ -кл, %	16,61 ± 0,6 ¹	14,8 ± 0,46	14,52 ± 0,44
CD20 ⁺ -кл, %	18,91 ± 0,9 ¹	16,11 ± 0,6 ¹	13,5 ± 0,5
CD8 ⁺ CD28 ⁺ -кл, %	17,6 ± 1,1 ¹	15,5 ± 0,9	14,8 ± 0,6
CD8 ⁺ CD28 ⁻ -кл, %	5,7 ± 0,3	5,3 ± 0,27	5,1 ± 0,3
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	3,08 ± 0,3	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,4
CD25 ⁺ -кл, %	21,40 ± 0,92 ¹	19,41 ± 0,86 ¹	16,0 ± 0,65
Th1 (ІНФγ), %	15,2 ± 0,94 ¹	13,7 ± 0,98	11,1 ± 1,1
Th2 (ІЛ-4 ⁺), %	10,4 ± 1,78	11,3 ± 1,67	12,4 ± 1,43
Th1/Th2	1,46 ± 0,06 ¹	1,21 ± 0,07	0,89 ± 0,09

Примітки:

¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$),

² – вірогідна різниця з показниками періоду реконвалесценції ($p < 0,05$).

В періоді реконвалесценції вірогідне зменшення відзначалося тільки стосовно відносного вмісту лімфоцитів з 57,67 ± 2,81 до 45,65 ± 2,32% та 5,74 ± 0,65 до 3,6 ± 0,38 x 10⁹ ($p < 0,05$), показників CD3⁺ – 87,21 ± 3,34 до 79,21 ± 2,29% ($p < 0,05$). Інші кластери лімфоцитів мали тенденцію до зниження вмісту порівняно з аналогічними у розпалі ІМ ($p > 0,05$) та не відрізнялися вірогідністю порівняно з даними періоду реконвалесценції ($p > 0,05$). В даному періоді вірогідні відмінності з показниками контрольних даних мали відносний вміст лімфоцитів – 45,65 ± 2,32 проти 30,1 ± 1,75% та 3,6 ± 0,38 проти 2,55 ± 0,18 x 10⁹ ($p < 0,05$); рівні CD3⁺ – 79,21 ± 2,29 проти 65,85 ± 3,5% ($p < 0,05$); CD8⁺ – 36,6 ± 2,7 проти 29,4 ±

1,9% ($p < 0,05$); CD20⁺ – 16,11 ± 0,6 проти 13,5 ± 0,5% ($p < 0,05$) та CD25⁺ – 19,41 ± 0,86 проти 16,0 ± 0,65% ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що в цьому періоді розподіл вмісту показників згідно контрольних даних характеризувався різноспрямованістю, що на нашу думку підтверджує досить повільну регресію клінічної симптоматики при ІМ та існування дисбалансу як в гострому періоді, так і в періоді реконвалесценції.

Майже у 80 % хворих виявлено підвищення Т-клітин. При чому збільшення даних клітин спостерігалось в основному за рахунок CD8⁺ та CD3⁺ лімфоцитів. У 65 % хворих спостерігалось збільшення вмісту CD4⁺ та у 50 % відзначались підвищенні показники

НК-клітин, тобто на момент надходження в стаціонар половина хворих відповіла на інфікування вірусом Епштейна-Барр підвищенням кількості клітин з цитотоксичною активністю.

Кількість пацієнтів з підвищеним вмістом В-клітин відзначалася у 42 % хворих на ІМ, у 42 % вміст В-клітин знаходився у межах норми, т.ч. спостерігалася проліферація В-клітин, які в подальшому повинні були перейти в плазматичні клітини й почати продукувати антиген-специфічні антитіла. З іншого боку, враховуючи, що ВЕБ має лімфотропність до В-клітин, можна дійти висновку, що збільшення кількості В-лімфоцитів може сприяти збільшенню «резервуара» для вірусу. У 16 % відзначалося зниження кількості CD20⁺, що на нашу думку, відображало перехід в антитілопродукуючі клітини або апоптоз інфікованих В-клітин та їх елімінацію.

Таким чином, вивчення фенотипового спектру лімфоцитів крові показало підвищення вмісту зрілих Т-лімфоцитів (CD3⁺), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8⁺), клітин, що експресують активаційний маркер CD25⁺ (рецептор ІЛ-2). Дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 ($p < 0,001$), що обумовлений підвищенням відносного вмісту серед Th-лімфоцитів вмісту Th1 клітин, підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1 клітин. Крім того, підвищення кількості лімфоцитів, що несуть рецептор до ІЛ-2 (CD25⁺) у гострому періоді ІМ, вочевидь свідчить про активацію імунної системи і збільшення кількості клітин, відповідаючих на ІЛ-2.

В періоді реконвалесценції вірогідне зменшення відзначалося тільки стосовно відносного вмісту лімфоцитів з $57,67 \pm 2,81$ до $45,65 \pm 2,32$ % та $5,74 \pm 0,65$ до $3,6 \pm 0,38 \times 10^9$ ($p < 0,05$), показників CD3⁺ – $87,21 \pm 3,34$ до $79,21 \pm 2,29$ % ($p < 0,05$). Інші кластери лімфоцитів мали тенденцію до зниження вмісту порівняно з аналогічними у розпалі ІМ ($p > 0,05$) та не відрізнялися вірогідністю порівняно з

даними періоду реконвалесценції ($p > 0,05$). Слід зазначити, що в даному періоді вірогідні відмінності з показниками контрольних даних мали відносний вміст лімфоцитів $45,65 \pm 2,32$ проти $30,1 \pm 1,75$ % та $3,6 \pm 0,38$ проти $2,55 \pm 0,18 \times 10^9$ ($p < 0,05$); рівні CD3⁺ – $79,21 \pm 2,29$ проти $65,85 \pm 3,5$ % ($p < 0,05$); CD8⁺ – $36,6 \pm 2,7$ проти $29,4 \pm 1,9$ % ($p < 0,05$); CD20⁺ – $16,11 \pm 0,6$ проти $13,5 \pm 0,5$ % ($p < 0,05$) та CD25⁺ – $19,41 \pm 0,86$ проти $16,0 \pm 0,65$ % ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що в цьому періоді розподіл вмісту показників згідно контрольних даних характеризувався різноспрямованістю, що на нашу думку підтверджує досить повільну регресію клінічної симптоматики при ІМ та існування дисбалансу як в гострому періоді, так і в періоді реконвалесценції.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів (CD3⁺), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8⁺), клітин, що експресують активаційний маркер CD25⁺ (рецептор ІЛ-2) та різке падіння співвідношення Th1/Th2.

2. У періоді реконвалесценції ІМ у більшій кількості хворих виявлено превалювання Th2-типу імунної відповіді, що свідчить про затяжний період реконвалесценції та схильності до затяжного та хронічного перебігу захворювання.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В рамках даної наукової роботи цікавими і перспективними є дослідження, спрямовані на медикаментозну корекцію виявлених порушень з боку клітинної ланки імунітету у хворих на ІМ і вивчення впливу останніх на наслідки захворювання, розвиток ускладнень і активність процесу, що стане предметом подальшого вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Li L. Clinical features of mononucleosis because of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus co-infection in adult patients / L. Li, F. Lin, Y. Jia, J. J. Liang, J. Xu // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2017. – № 97(39). – С. 3068–3071.
2. Боднар В. А. Удосконалення діагностики хронічних форм інфекції, зумовленої вірусом Епштейна-Барр / Боднар В. А. // *Проблемы экологии и медицины*. – 2013. – № 17(5–6).
3. Kolesnik Y. Clinical and immunological criteria for the adverse course of infectious mononucleosis in children / Y. Kolesnik, T. Zharkova, O. Rzhetskaya, T. Kvaratskheliya, O. Sorokina // *Georgian medical news*. – 2018. – № 278. – С. 132–138.
4. Plank L. Infectious Mononucleosis, Tonsils / Plank L. // *Head and Neck Pathology*. – 2016. – С. 153–157.
5. Aslan N. Severity of acute infectious mononucleosis correlates with cross-reactive influenza CD8 T-cell receptor repertoires / N. Aslan, L. B. Watkin, A. Gil, R. Mishra, F. G. Clark, R. M. Welsh, & L. K. Selin // *MBio*. – 2017. – № 8 (6). – e01841–17.
6. Elena C. The role of cytomegalovirus in the development of opportunistic infections / C. Elena & B. Emilia // *The Moldovan Medical Journal*. – 2019. – № 62 (1). – P.50–56.
7. Xie J. An analysis of immunophenotyping of peripheral lymphocytes in adult patients with infectious mononucleosis and chronic active Epstein-Barr virus infection / J. Xie, H. L. Wang, Z. F. Qiu & T. S. Li // *Zhonghua nei ke za zhi*. – 2016. – № 55 (6). – P.455–459.
8. Kakalacheva K. Infectious mononucleosis triggers generation of IgG auto-antibodies against native myelin oligodendrocyte glycoprotein / K. Kakalacheva, S. Regenass, S. Wiesmayr, T. Azzi, C. Berger, R. Dale, ... & J. Lünemann // *Viruses*. – 2016. – № 8(2) – P. 51.
9. Balfour H. H. Infectious mononucleosis / H. H. Balfour, S. K. Dunmire, & K. A. Hogquist // *Clin Transl Immunology*. – 2015. – № 4 (2): e33.
10. Münz C. Role of human natural killer cells during Epstein-Barr virus infection / C. Münz // *Critical Reviews™ in Immunology*. – 2014. – № 34 (6). – P. 501–507.
11. Лядова, Т. И. Исследование профиля специфических аутоантител при различных формах ВЭБ-инфекции / Т. И. Лядова // *Science Rise*. – 2016. – № 8 (4). – С. 36–42.
12. Лядова, Т. И. Типы иммунного ответа при различных формах Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Т. И. Лядова, О. В. Волобуева, Н. В. Шепилева, О. В. Гололобова // *Международный медицинский журнал*. – 2017. – № 1(23). – С. 70–76.
13. Azzi T. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis / T. Azzi, A. Lünemann, A. Murer, S. Ueda, V. Béziat, K. J. Malmberg & O. Chijioke // *Blood*. – 2014. – № 124 (16). – P. 2533–2543.
14. Liadova, T. I. The Research of Dynamics of Immune Responsibility Indicators in Patients with Epstein-Barr Virus (EBV) Infections / T. I. Liadova, & K. V. Pavlikova // *European Journal of Medicine and Natural Sciences*. – 2019. – № 3 (1). – P. – 29–32.
15. Tracy S. I. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells / S. I. Tracy, K. Kakalacheva, J. D. Lünemann, K. Luzuriaga, J. Middeldorp & D. A. Thorley-Lawson // *Journal of virology*. – 2012. – № 86 (22). – P. 12330–12340.
16. Popov M. Cytokine production peculiarities in different forms of epstein-barr virus infection / M. Popov, T. Lyadova, O. Volobuyeva, N. Shepileva, A. Kozlov & O. Sorokina // *Georgian medical news*. – 2017. – № 263. – P. 55–59.

REFERENCES

1. Li, L., Lin, F., Jia, Y., Liang, J. J., & Xu, J. (2017). Clinical features of mononucleosis because of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus co-infection in adult patients. *Zhonghua yi xue za zhi*, 97(39), 3068–3071.
2. Bodnar, V. A. (2013). The improvement of diagnosis of chronic Epstein-Barr virus infection. *Problems of ecology and medicine*, 17, 5–6. [in Ukrainian].
3. Kolesnik, Y., Zharkova, T., Rzhetskaya, O., Kvaratskheliya, T. & Sorokina, O. (2018). Clinical and immunological criteria for the adverse course of infectious mononucleosis in children. *Georgian medical news*, 278, 132–138.
4. Plank, L. (2016). Infectious Mononucleosis, Tonsils. *Head and Neck Pathology*, 153–157.
5. Aslan, N., Watkin, L. B., Gil, A., Mishra, R., Clark, F. G., Welsh, R. M. & Selin, L. K. (2017). Severity of acute infectious mononucleosis correlates with cross-reactive influenza CD8 T-cell receptor repertoires. *MBio*, 8 (6), e01841–17.
6. Elena, C. & Emilia, B. (2019). The role of cytomegalovirus in the development of opportunistic infections. *The Moldovan Medical Journal*, 62 (1). 50–56.

7. Xie, J., Wang, H. L., Qiu, Z. F. & Li, T. S. (2016). An analysis of immunophenotyping of peripheral lymphocytes in adult patients with infectious mononucleosis and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Zhonghua nei ke za zhi*, 55 (6), 455–459.
8. Kakalacheva, K., Regenass, S., Wiesmayr, S., Azzi, T., Berger, C., Dale, R., & Lünemann, J. (2016). Infectious mononucleosis triggers generation of IgG auto-antibodies against native myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Viruses*, 8 (2), 51.
9. Balfour, H. H., Dunmire, S. K. & Hogquist, K. A. (2015). Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*, 4 (2):e33. [doi: 10.1038/cti.2015.1](https://doi.org/10.1038/cti.2015.1)
10. Münz, C. (2014). Role of human natural killer cells during Epstein-Barr virus infection. *Critical Reviews™ in Immunology*, 34 (6), 501–507.
11. Liadova, T. I. (2016). Research of the profile of specific autoantibodies in different forms of EBV-infection. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*, 8 (4), 36–42. [in Russian].
12. Liadova, T. I., Volobuieva, O. V., Gololobova, O. V., Shepylieva, N. V. (2017). The types of immune response in different forms of Epstein – Barr virus infection. *Infectious diseases*, 1 (23), 70–76. [in Russian].
13. Azzi, T., Lünemann, A., Murer, A., Ueda, S., Béziat, V., Malmberg, K. J. & Chijioke, O. (2014). Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood*, 124 (16), 2533–2543.
14. Liadova, T. I. & Pavlikova, K. V. (2019). The Research of Dynamics of Immune Responsibility Indicators in Patients with Epstein–Barr Virus (EBV) Infections. *European Journal of Medicine and Natural Sciences*, 3 (1), 29–32.
15. Tracy, S. I., Kakalacheva, K., Lünemann, J. D., Luzuriaga, K., Middeldorp, J. & Thorley-Lawson, D. A. (2012). Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *Journal of virology*, 86(22), 12330–12340.
16. Popov, M., Lyadova, T., Volobuyeva, O., Shepileva, N., Kozlov, A. & Sorokina, O. (2017). Cytokine production peculiarities in different forms of Epstein-Barr virus infection. *Georgian medical news*, (263), 55–59.

RESEARCH OF DYNAMICS OF IMMUNE RESPONSE INDICATORS IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS

Liadova T. I., Volobuieva O. V., Pavlikova K. V., Sorokina O. G., Gololobova O. V., Kozlov O. P.

Objective. The article is devoted to the study of the content of the main immune parameters in patients with infectious mononucleosis (IM) in the dynamics of the disease.

Materials and methods. A clinical examination of IM patients (n = 60) and patients of the control group (n = 20) included the study of complaints, epidemiological history, history of disease and life, objective examination, standard instrumental and laboratory studies in dynamics, detection of EBV DNA in saliva and blood serum, and a comprehensive analysis of immune parameters. The main subpopulations of peripheral blood lymphocytes (CD3 +; CD4 +; CD8 +; CD16 +; CD8 + CD28 +; CD8 + CD28-; CD20 +; CD25 +) were determined by flow laser cytometry on a FACS-Calibur apparatus (USA) using monoclonal antibodies. For identification of INF- γ (Th1-cells), IL-4 (Th2-cells) in the cytoplasm of T-lymphocytes, monoclonal antibodies INF- γ -PC-5, IL-4-PE (eBioscience, Beckman Coulter, R & D System) were used.

Results. A comprehensive study of the state of the subpopulations of reacting immune cells revealed significant violations of cellular parts of the immune response compared to the control group. It was established that the immune response in patients with IM during the height of the disease is characterized by an imbalance in the cell link (as evidenced by an increase in the content of CD3⁺, CD4⁺, and a simultaneous increase in the content of CD16⁺, CD25⁺). In the period of convalescence, violations have been identified that will persist without reaching the levels of the control group in a larger number of IM patients.

Conclusion. The results obtained indicate significant changes in the structural characteristics of the cellular immunity system and the multidirectional immune response in IM. The progressive character of changes in immune parameters in IM indicates the formation of a secondary cellular immune imbalance, a change in the balance of immunoregulatory mediators towards the Th2 link during the formation of protracted and chronic forms of EBV-infection.

KEY WORDS: Epstein-Barr virus; Infectious mononucleosis; indicators of the immune response; adults

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Liadova Tetiana I., MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Volobueva Olga V., MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: o.volobueva@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

Pavlikova Kseniia V., MD, Assistant, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Sorokina Olga G., MD, PhD, Assistant, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: o.sorokina@karazin.ua, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6646-544X>

Gololobova Olesya V., MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: o.gololobova@karazin.ua, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1713-2988>

Kozlov Oleksandr P., MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: kozlov@karazin.ua, ID ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0320-1505>

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

Лядова Т. И., Волобуева О. В., Павликова К. В., Сорокина О. Г., Гололобова О. В., Козлов А. П.

Цель. Статья посвящена изучению содержания основных иммунных показателей у больных инфекционным мононуклеозом (ИМ) в динамике заболевания.

Материалы и методы. Клиническое обследование больных ИМ (n = 60) и пациентов контрольной группы (n = 20) предусматривало изучение жалоб, эпидемиологического анамнеза, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр, стандартные инструментальные и лабораторные исследования в динамике, выявление ДНК ВЭБ в слюне и сыворотке крови и комплексный анализ иммунных показателей. Основные субпопуляции лимфоцитов периферической крови (CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; CD16⁺; CD8⁺CD28⁺; CD8⁺CD28⁻; CD20⁺; CD25⁺) определяли с помощью проточной лазерной цитометрии на аппарате FACS-Calibur (США) с использованием моноклональных антител. Для идентификации в цитоплазме Т-лимфоцитов ИНФγ (Th1-клетки), ИЛ-4 (Th2-клетки) использовали моноклональные антитела ИНФγ-РС-5, ИЛ-4 – PE (eBioscience, Beckman Coulter, R & D System).

Результаты. Комплексное исследование состояния субпопуляций реагирующих иммунных клеток выявило значительные нарушения со стороны клеточного звена иммунного ответа по сравнению с показателями контрольной группы. Установлено, что иммунный ответ у больных ИМ в период разгара заболевания характеризуется дисбалансом клеточного звена (о чем свидетельствует повышение содержания CD3⁺, CD4⁺, и одновременным повышением содержания CD16⁺, CD25⁺). В периоде реконвалесценции выявлены нарушения сохраняющиеся не достигая уровней контрольной группы у большего числа больных ИМ.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о значительных изменениях структурных характеристик системы клеточного звена иммунитета и разнонаправленность иммунного ответа при ИМ. Прогрессирующий характер изменений иммунных показателей при ИМ указывает на формирование вторичного клеточного иммунного дисбаланса, изменение равновесия иммунорегуляторных медиаторов в сторону Th2-звена при формировании затяжных и хронических форм ВЭБ-инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус Эпштейна-Барр; инфекционный мононуклеоз; показатели иммунного ответа; взрослые

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лядова Татьяна Ивановна, д.мед.н., профессор, кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, 61022, Харьков, Украина, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Волобуева Ольга Викторовна, к.мед.н., доцент, кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, 61022, Харьков, Украина, e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

Павликова Ксения Вячеславовна, ассистент, кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, 61022, Харьков, Украина, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Сорокина Ольга Георгиевна, к.мед.н., ассистент, кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, 61022, Харьков, Украина, e-mail: o.sorokina@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6646-544X>

Гололобова Олеся Васильевна, к.мед.н., доцент, кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, 61022, Харьков, Украина, e-mail: o.gololobova@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1713-2988>

Козлов Александр Петрович, к.мед.н., доцент, кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, 61022, Харьков, Украина, e-mail: kozlov@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0320-1505>

ANALYSIS OF ACUTE AND EARLY PERIODS COMPLICATIONS OF TRAUMATIC DISEASE IN SEVERE POLYTRAUMA

Matvieienko M., Baranova N., Kozlova T., Matvieienko S., Gryshchenko A., Sukesh Arora

Objective of the research is to assess the likelihood of complications in the acute and early periods of Traumatic Disease (TD) and primary condition and reserve capability of hemodynamic and homeostasis in patients with polytrauma.

Materials and methods. A retrospective study was carried out on 32 patients suffering from polytrauma. The group of the study included patients with the severity of injury according to the Injury Severity Score (ISS) more than 25 points and on a scale APACHE II 10–25 points at the time of admission. The estimated blood loss was 30–40 % of blood volume (BV). The individual assessment of blood loss was calculated by Moor.

Results. The study of 20 (62.5 %) men, 12 (37.5 %) women aged 18 to 60 years old (35.22 ± 12.66) were done. The mechanical ventilation was performed for 30 patients (93.75 %), and 2 patients (6.25 %) required oxygen therapy 5 lit per min for 3 days. The duration of mechanical ventilation was in 10 patients - up to 1 day, 8 patients – up to 3 days and at 12 – more than 3 days. Among 12 patients, who used AMV (artificial mechanical ventilation) more than 3 days, 10 patients were tracheostomy in 3d day and 2 patients were extubated on 4th day. Among the patients examined thirty patients (93.7 %) had posthemorrhagic anemia during first day of injury. Infectious complications like purulent tracheobronchitis and pneumonia were observed in 14 (43.75 %) patients. The local infectious complications (abscesses, festering wounds) occurred in 5 (15.6 %) patients and bedsores in 3 (9.375 %) patients. The catheterization of the bladder lead to the development of urinary tract infection in 3 patients (9.3 %).

Conclusion. The most problematic category of victims includes patients with injuries several anatomical regions. Pneumonia, anemia, urinary tract infection and local infectious complications were considered as the most common complications of acute and early periods TD. The factors that influenced the probability of a high degree of complications were AMV, the thoracic component of the injury, more massive blood loss, long-term catheterization of the bladder.

KEY WORDS: polytrauma, traumatic disease, complications, acute period, early period

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Matvieienko Mariia S., MD, Assistant, Department of of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Baranova Nadegda V., MD, PhD, Assistant, Department of Emergency medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, 4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: nadezhdav.baranova@gmail.com

Matvieienko Serhei V., MD, Anesthesiologist of the Intensive Care Unit for patients with multiple trauma, KNP «Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency», 3 a, Balakireva Street, Kharkov, Ukraine, 61000, e-mail: doctor.lector05@gmail.com

Kozlova Tetiana V., MD, PhD, Associated professor, Department of General and Clinical Pathology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: takovl@ukr.net

Gryshchenko Alona, MD, Assistant, Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy., V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: grishenko@karazin.ua

Sukesh Arora, MD, Assistant, Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: asukesh35@gmail.com

INTRODUCTION

On the average, 80–85 % of all deaths in Ukraine can be divided into three main classes of causes of death: cardiovascular diseases, cancer

and caraccidents, poisoning and injuries (impact of external factors) [1, 2].

The leading causes of combined trauma are road traffic accidents (38–65 %), falling from a height (24–32 %) and others (8–14 %) [3, 4].

According to data of the World Health Organization, Ukraine is one of the top 10 European countries with the highest mortality rate as a result of an accident, and 10 people out of 100 thousand people are the victims of traffic accident in Ukraine annually [5].

One of the main components why Ukraine falls behind developed countries is high level of mortality from external causes. The losses Ukraine suffers due to these causes of death are not lower, and in the age groups up to 70 years old – are much higher than the losses from oncological diseases. As for men under the age of 45 at risk of traumatic injuries more than cardiovascular diseases [6]. Considering the traffic safety data a steady mortality rate is known to have increased from 2014 to 2017.

In accordance with various authors, the total mortality of traumatized in Intensive Care Units (ICU) ranges from 5.5 to 10 %, while among patients with lesions in three anatomical sites, the mortality rate is 10–20 %. The highest hospital mortality is observed in victims with competing dominant injuries – 60 % [7, 8].

The structure of deaths from trauma accounts for 66 % of pre-hospital period. Also, a fairly high mortality rate is characteristic for the first 48 hours [9]. The main causes of early lethality in polytrauma are acute blood loss and shock (13.5 %) due to damage of the parenchymal organs of the abdominal cavity, kidneys, great vessels of chest, fractures with displacements of the anterior and posterior semicircles of the pelvis. «Brain death» occurs more often from edema and dislocation of the brain in victims with Trauma Brain Injury (TBI) (17.9 %) in the period from 1 to 3 days. Infection complications (pneumonia, purulent intoxications, sepsis) (28.9 %), and Multiple Organ Dysfunction (MODS)-37 % are more typical for the period till 4 days after trauma [10].

The maintenance of homeostasis in case of severe trauma is based on universal mechanisms, united by the concept of immune distress syndrome. The key links that trigger this reaction are: hypoxia caused by a violation of oxygen delivery to the tissues and an increase in their energy consumption; tissues damages. The most expressed metabolic changes occur on the 5–7-th days and are manifested by organ failure or MODS. Exactly the acute period of traumatic disease (TD) becoming crucial for the formation of the immune response. At the stage of early manifestations TD, the causes of SIRS initiation

followed by the formation of Multiple Dysfunction Syndrome is endogenous intoxication [11].

OBJECTIVE

Objective of the research is to assess the likelihood of complications in the acute and early periods of Traumatic Disease and primary condition and reserve capability of hemodynamic and homeostasis in patients with polytrauma.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was carried out on 32 patients suffering from polytrauma, who were treated at the anesthesiology and intensive care unit (AICU) for patients with combined trauma in the Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency Medicine in the period from 2015 to 2016.

All victims were divided into the groups considering body injured regions: head, chest, abdomen, and skeletal trauma. The group of the study included patients with the severity of injury according to the Injury Severity Score (ISS) more than 25 points and on a scale APACHE II 10–25 points at the time of admission. The patients with severe TBI – Glasgow Coma Scale (GCS \leq 13) were excluded from the study group. The estimated blood loss was 30–40 % of blood volume (BV). The individual assessment of blood loss was calculated by Moor [12]. The standard indicators of clinical and biochemical analyzes were evaluated. In addition, was estimated number and type of complications. Also, the incidence of purulent tracheobronchitis and pneumonia were analyzed depending on the severity of injury and using of artificial mechanical ventilation (AMV).

All patients received traditional intensive care according to the local clinical protocol of Polytrauma management (Dnipro, in 2016 a review by prof. H. Klyhunencko). Depending on the severity of the injuries and condition they were administered infusion-transfusion, analgesic, anti-inflammatory, antibacterial and metabolic drugs, was provided prevention of gastrointestinal ulcers.

All the data were processed by methods of mathematical statistics and presented as: mean \pm standard deviation.

RESULTS

The study of 20 (62.5 %) men, 12 (37.5 %) women aged 18 to 60 years old (35.22 ± 12.66) were done. The causes of polytrauma were car accidents – in 20 (62.5 %) patients, falling from the height – 8 (25 %) and domestic trauma – 4 (12.5 %).

The most of the patients arrived at the hospital rather quickly. 23 (71.8 %) patients were delivered to hospital for 1 hours from the time of injuries, 6 (18.7 %) – for 2 hours, and 3 (9.3 %) – late than 2 hours.

The structure of Multiply injuries included:

- 13 patients with closed chest injury and skeletal trauma,
- 2 patients with closed abdominal trauma and pelvis trauma,
- 5 patients with closed abdominal and skeletal trauma,
- 1 patient with closed chest injury, closed abdominal trauma and pelvis trauma,

- 4 patients with closed chest injury, pelvis trauma, and skeletal trauma,

- 2 patients with closed abdominal injury, pelvis trauma and skeletal trauma.

The severity of injuries graded by the ISS scale was 26.84 ± 4.1 . The level of consciousness by the GCS was 13.5 ± 0.5 points. In assessing the severity scale for patients with APACHE II was 14.97 ± 2.78 points. The degree of blood loss in the surveyed group corresponded to the III class according to the classification of the American college of surgeons and amounted to 35.21 ± 4.52 % of the BV (tab. 1).

Table 1

The characteristics of the victims

Investigated index	Retrospective group
The total number of patients	(n = 32)
Gender composition	
Male	20 (62,5 %)
Female	12 (37,5 %)
Middle age, years	$35,22 \pm 12,66$
Body weight, kg	$73,84 \pm 11,86$
ISS, point	$26,84 \pm 4,1$
GCS, point	$13,5 \pm 0,5$
APACHE-II, point	$14,97 \pm 2,78$
Blood loss, %	$35,21 \pm 4,52$

Most of the patients required support of the respiratory function (tab. 2). The mechanical ventilation was performed for 30 patients (93.75 %), and 2 patients (6.25 %) required oxygen therapy 5 lit per min for 3 days. The duration of

mechanical ventilation was in 10 patients – up to 1 day, 8 patients - up to 3 days and at 12 – more than 3 days. Among 12 patients, who used AMV more than 3 days, 10 patients were tracheostomy in 3d day and 2 patients were extubated on 4th day.

Table 2.

Distribution of the patients depending on the type of respiratory support

The type of respiratory support	Duration	Number, n	Tracheostomy	ISS, point	GCS, point	APACHE II, point	Amount of blood loss, ml
Oxygen therapy without AMV	up to 3 days	2	0	22 ± 0	14 ± 0	$11,5 \pm 0,7$	2229 ± 24
AMV	within 1 day	10	0	$24 \pm 1,94$	$13,9 \pm 0,3$	$13,5 \pm 2,83$	$2351,7 \pm 147,52$
	up to 3 days	8	0	$25,75 \pm 2,49$	$13,38 \pm 0,52$	$15,25 \pm 2,12$	$2237 \pm 162,15$
	more than 3 days	12	10	$30,75 \pm 3,36$	$13,16 \pm 0,34$	$16,58 \pm 2,27$	2912 ± 88

Pneumonia, anemia, urinary tract infection and local infectious complications were considered as the most common complications of acute and early periods of TD.

Among the patients examined thirty patients (93.7 %) had posthemorrhagic anemia during first day of injury. On the 3rd day the number of patients with anemia slightly decreased to 25

(78.1 %). On the 5th day – it became for 13 (50 %), and by the end of the early period TD it decreased to 3 (9.3 %) people. Anemia was occurred in the case of hemoglobin decrease less than 100 g/l, which affected on postponed orthopedic correction schedule.

Infectious complications like purulent tracheobronchitis and pneumonia were observed in 14 (43.75 %) patients. The factor that influenced the probability of a high degree of complications was AMV. All of the patients with pneumonia and purulent tracheobronchitis were performed AMV for 3 days or more, which was due to the presence of the thoracic component of the injury and more massive blood loss (2770 ± 354 ml). Unlike the patients who did not have infectious pulmonary complications and had ISS of 23.94 ± 2.04 points, the middle score by the ISS scale for the group with complications was 30.35 ± 3.27 points. The severity of the patients with complications according to APACHE II scale was 16.93 ± 1.98 points, in contrast to the patients without these complications – 13.4 ± 2.4 points.

The local infectious complications (abscesses, festering wounds) occurred in 5 (15.6 %) patients and bedsores in 3 (9.375 %) patients. The catheterization of the bladder lead to the development of urinary tract infection in 3 patients (9.3 %). Patients in this group were characterized by long-term catheterization of the bladder (longer than 3 days) associated with the damage of the pelvic bones with rotational and vertical instability and the complete rupture of the pelvic ring. 4 patients had no complications, one complication was observed in 59.3 % (19 patients), two – in 18.7 % (6 patients), and three – in 9.3 % (3 patients).

DISCUSSION

The most problematic category of victims includes patients with injuries several anatomical regions. On the one hand, each site requires the correction of its anatomical integrity. On the other hand, these lesions lead to severe physiological changes and almost depletion of the physiological reserve. It can prevent the definitive surgical recovery of all injuries simultaneously. According to the principles of «damage control» balance between anatomical and physiological restoration always occurs.

This study describes the clinical characteristics and outcomes for patients admitted to the AICU for patients with combined trauma in the Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency Medicine after

traumatic injury. We found that hospital complications developed in more than half of the cases and associated with a higher severity of injury (ISS 26.84 ± 4.1) and more massive blood loss (2770 ± 354 ml). It was established that the most common complications of acute hospital period of TD with combined trauma were pneumonia (43.75 %), anemia (93.75 %), urinary tract infection (15.6 %) and local infectious complications (9.375 %). This is similar to the experience of Pankov I.O. [13].

Meghan Prin and Guo Hua Li described lower level of complications such as pneumonia and urinary tract infections in trauma patients treated in intensive care units in the United States, 2013 [14]. However, the data of Khubutia and Shabanov demonstrate a significantly higher level of pulmonary complications [15]. In our study the level of posthemorrhagic anemia and local infectious complications is comparable to the data of Perm State Medical University [16] and Ong AW [17].

The factors that influenced the likelihood of a high degree of complications can be considered – severe primary injuries, severe massive blood loss, long period of AMV.

The main task of resuscitation and intensive care in treating TD should be the restore vital functions of the body so they can be ready to performing urgent and postponed surgeries. The actual factor nowadays is searching for the ways to improve Intensive Care. That will reduce the number of complications and optimize the order of surgery correction

CONCLUSION

The most common complications of acute and early periods of TD with combined trauma were pneumonia, anemia, urinary tract infection and local infectious complications.

The severe primary injuries, severe massive blood loss, long period of AMV can be considered. The factors that influenced the likelihood of a high degree of complications.

The main task of resuscitation and intensive care in treating TD should be the restore vital functions of the body so they can be ready to performing urgent and postponed surgeries. The actual factor nowadays is searching for the ways to improve Intensive Care. That will reduce the number of complications and optimize the order of surgery correction.

REFERENCES

1. Kovalenko, V. M., Dorogoi, A. P., Sirenko, Yu. M. (2013). Diseases of the circulatory system in the mortality structure of the population of Ukraine: myths and reality. *Materials of the IV National Congress of Cardiologists of Ukraine*, 22–29 [in Ukraine].
2. Medvedovska, Yu. V. (2013). Modern studies of tumors and factors contributing to its growth. *Family medicine*, № 5, 30–34 [in Ukraine].
3. Blazhenko, A. N., Zavrazhnov, A. A., Dubrov, V. E., Blazhenko, A. A. (2011). Assessment of informativeness of diagnostic methods for combined and multiple injuries in the acute period of polytrauma in a multidisciplinary hospital. *Emergency Medical Aid*, 12 (№ 4), 68–75 [in Russian].
4. Skinner, D., Driscoll, P. (2013). *ABC of Major Trauma*. BMJ Publishing Group – 4th edition. 238.
5. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2018. 34.
6. Chepelevska, L. A., Rudnitski, O. P., Dziuba, O. M. (2014). Problems of the Demographic Crisis in Ukraine: A Regional Aspect. Ukraine. *The health of the nation*, № 4(32), 5–9 [in Russian].
7. Linchevskiy, O. V., Miasnikov, D. V., Makarov, A. V., Hetman, V. H. (2012). Combined trauma: to survive until dawn (problem article). *Trauma*, 13 (№ 2), 98–102 [in Ukraine].
8. Nirula, R. (2010 Sep.). Scoop and run to the trauma center or stay and play at the local hospital: hospital transfer's effect on mortality. *Trauma*. 69(3), 595–599.
9. Bakke, H. K., Dehli, T., Wisborg, T. (2014). Fatal injury caused by low-energy trauma – a 10-year rural cohort. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, № 58 (6), 726–732.
10. Agadzhanian, V. V., Kravtsov, S. A., Shatalin, A. V., Levchenko, T. V. (2015). Hospital mortality in polytrauma and main directions for its decrease. *Polytrauma*, № 1, 6–15 [in Russian].
11. Kalinkin, O. G. (2013). Traumatic disease. *Trauma*, № 14, 59–65 [in Russian].
12. Lozhkin, A. V. (2004). Methods for estimating the volume and degree of blood loss. *Bulletin of the blood service of Russia*, № 4, 39–48 [in Russian].
13. Pankov, I. O. (2015). Analysis main mortality causes of the patients with severe skeletal polytrauma. *Practical medicine*, № 4-1(89), 157–160.
14. Prin, M., Li, G. (2016). Complications and in-hospital mortality in trauma patients treated in intensive care units in the United States, 2013. *Injury Epidemiology*, Vol. 3, 18, 1–10.
15. Khubutia, M. Sh., Shabanov, A. K., Chernenkaya, T. V., Godkov, M. A., Dorfman, A. G. (2011). Infectious Pulmonary Complications in Resuscitation and Intensive Therapy in Victims with Concomitant Injury. *General resuscitation*, № VII, 4, 24–27 [in Russian].
16. Schekolova, N. B., Ladeischikov, V. M., Zubareva, N. S. (2016). Early complications of Traumatic Disease with multiple injuries. *Perm Medical Journal*, XXXIII № 3, 25–30 [in Russian].
17. Ong, A. W., Omert, L. A., Vido, D., Goodman, B.M., Protetch, J., Rodriguez, A., Jeremitsky, E. (2009). Characteristics and outcomes of trauma patients with ICU lengths of stay 30 days and greater: a seven-year retrospective study. *Crit Care*, № 13, R154. doi:10.1186/cc8054

АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ТА РАНЬОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПРИ ПОЛІТРАВМІ

Матвєєнко М. С., Баранова Н. В., Козлова Т. В., Матвєєнко С. В., Грищенко А. В., Сукеш Арора

Метою даного дослідження є оцінка ймовірності ускладнень в гострому і ранньому періодах травматичної хвороби (ТБ) і первинного стану, а також резервних можливостей гемодинаміки і гомеостазу у пацієнтів з політравмою.

Матеріали та методи. Ретроспективне дослідження було проведено на 32 пацієнтах, що страждають політравмою. До групи дослідження увійшли пацієнти з тяжкістю травми згідно шкали Injury Severity Score (ISS) більше 25 балів і за шкалою APACHE II на 10–25 балів на момент надходження. Передбачувана крововтрата становила 30–40 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Оцінювали стандартні показники клінічних та біохімічних аналізів. Аналізували частоту розвитку ускладнень.

Результати. Було проведено дослідження 20 (62,5 %) чоловіків, 12 (37,5 %) жінок у віці від 18 до 60 років (35,22 ± 12,66). Механічна вентиляція була виконана 30 пацієнтам (93,75 %), а 2 пацієнтам (6,25 %) потрібна була киснева терапія 5 л / хв протягом 3 днів. Тривалість штучної вентиляції легенів склала у 10 пацієнтів – до 1 дня, у 8 пацієнтів – до 3 днів і у 12 – понад 3 дні. Серед 12 пацієнтів, які використовували ШВЛ більше 3 днів, 10 пацієнтів були трахеостомовані на 3-й день і 2 пацієнти були екстубовані на 4-й день. Серед обстежених пацієнтів 30 (93,7 %) мали постгеморагічну анемію

протягом першого дня травми. Інфекційні ускладнення, такі як гнійний трахеобронхіт і пневмонія, спостерігалися у 14 (43,75 %) пацієнтів. Місцеві інфекційні ускладнення (абсцеси, гнійні рани) мали місце у 5 (15,6 %) пацієнтів і пролежні у 3 (9,375 %) пацієнтів. Катетеризація сечового міхура ускладнилася розвитком інфекції сечовивідних шляхів у 3 пацієнтів (9,3 %).

Висновок. Найбільш проблемна категорія постраждалих включає пацієнтів з травмами кількох анатомічних областей. Пневмонія, анемія, інфекція сечовивідних шляхів і місцеві інфекційні ускладнення вважалися найбільш поширеними ускладненнями гострого та раннього періодів ТБ. Факторами, що вплинули на ймовірність високого ступеня ускладнень, були ШВЛ, наявність торакального компонента травми, більш масивна крововтрата, тривала катетеризація сечового міхура.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: політравма, травматична хвороба, ускладнення, гострий період, ранній період

ИНФОРМАЦИЯ ПРО АВТОРИВ

Матвєєнко Марія Сергіївна, асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Баранова Надія Вікторівна, к.мед.н., асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету, проспект Науки, 4, Харків, Україна, 61022, e-mail: nadezhdav.baranova@gmail.com

Матвєєнко Сергій Віталійович, лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії на 12 ліжок хворих зі сполученою травмою КНП «Харківська міська лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги», Балакирева, 3 а, м. Харків, Україна, 61000, e-mail: doctor.lector05@gmail.com

Козлова Тетяна Владиславівна, к.мед.н., доцент кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: takovl@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0432-6967>

Грищенко Альона Вікторівна, асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: grishenko@karazin.ua

Сукеш Арора, асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: asukesh35@gmail.com

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО И РАННЕГО ПЕРИОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Матвєєнко М. С., Баранова Н. В., Козлова Т. В., Матвєєнко С. В., Грищенко А. В., Сукеш Арора

Целью данного исследования является оценка вероятности осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни (ТБ) и первичного состояния, а также резервных возможностей гемодинамики и гомеостаза у пациентов с политравмой.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование было проведено на 32 пациентах, страдающих политравмой. В группу исследования вошли пациенты с тяжестью травмы согласно шкале Injury Severity Score (ISS) более 25 баллов и по шкале APACHE II на 10–25 баллов на момент поступления. Предполагаемая кровопотеря составляла 30–40 % объема циркулирующей крови (ОЦК). Оценивали стандартные показатели клинических и биохимических анализов. Анализировали частоту развития осложнений.

Результаты. Было проведено исследование 20 (62,5 %) мужчин, 12 (37,5 %) женщин в возрасте от 18 до 60 лет ($35,22 \pm 12,66$). Механическая вентиляция была выполнена 30 пациентам (93,75 %), а 2 пациентам (6,25 %) потребовалась кислородотерапия 5 л/мин в течение 3 дней. Длительность искусственной вентиляции легких составила у 10 пациентов – до 1 дня, у 8 пациентов – до 3 дней и у 12 – более 3 дней. Среди 12 пациентов, которые использовали ИВЛ более 3 дней, 10 пациентов были трахеостомированы на 3-й день и 2 пациента были экстубированы на 4-й день. Среди обследованных пациентов 30 (93,7 %) имели постгеморрагическую анемию в течение первого дня травмы. Инфекционные осложнения, такие как гнойный трахеобронхит и пневмония, наблюдались у 14 (43,75 %) пациентов. Местные инфекционные осложнения (абсцессы, гнойные раны) имели место у 5 (15,6 %) пациентов и пролежни у 3 (9,375 %) пациентов. Катетеризация мочевого пузыря осложнилась развитием инфекции мочевыводящих путей у 3 пациентов (9,3 %).

Заключение. Наиболее проблемная категория пострадавших включает пациентов с травмами нескольких анатомических областей. Пневмония, анемия, инфекция мочевыводящих путей и местные инфекционные осложнения считались наиболее распространенными осложнениями острого и раннего

периодов ТБ. Факторами, повлиявшими на вероятность высокой степени осложнений, были ИВЛ, наличие торакального компонента травмы, более массивная кровопотеря, длительная катетеризация мочевого пузыря.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: политравма, травматическая болезнь, осложнения, острый период, ранний период

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Матвеевко Мария Сергеевна, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии ХНУ имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Баранова Надежда Викторовна, к.мед.н., ассистент кафедры медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии Харьковского национального медицинского университета, проспект Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, e-mail: nadezhdav.baranova@gmail.com

Козлова Татьяна Владиславовна, к.мед.н., доцент кафедры общей и клинической патологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: takovl@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0432-6967>

Матвеевко Сергей Витальевич, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии на 12 коек больных с сочетанной травмой. КНП «Харьковская городская больница скорой неотложной медицинской помощи», пер. Балакирева, 3 а, Харьков, Украина, 61000, e-mail: doctor.lector05@gmail.com

Грищенко Алена Викторовна, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии ХНУ имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: grishenko@karazin.ua

Арора Сукеш, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии ХНУ имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: asukesh35@gmail.com

РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ДІТЕЙ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ

Шевченко Н. С., Волошин К. В., Зімницька Т. В., Раковська Л. О., Головка Т. О., Панько Н. О.

Метою роботи було вивчити рівень фактору некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіну 1 α (ІЛ-1 α) у сироватці крові дітей із різними клінічними формами функціональної диспепсії відповідно до різних ендоскопічних змін слизової оболонки шлунку.

Матеріали та методи. Було обстежено 79 дітей шкільного віку з функціональною диспепсією, встановленою відповідно до рекомендацій Римських критеріїв IV (2016р.). Усім пацієнтам було виконано ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки з метою виключення деструктивних змін слизової оболонки. Рівень ФНП- α та ІЛ-1 α у сироватці крові було визначено методом ІФА. Статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою Microsoft Excel 2010.

Результати. Середній рівень ФНП- α у загальній групі склав $463,22 \pm 27,4$ пг/мл, що статистично значуще перевищувало цей показник у контрольній групі ($26,76 \pm 1,10$ пг/мл; $p < 0,01$). Середнє значення ІЛ-1 α у загальній групі склало $148,6 \pm 6,06$ пг/мл та було достовірно вищим порівняно із контрольною групою ($53,29 \pm 3,28$ пг/мл; $p < 0,01$). Рівень прозапальних цитокінів в групі дітей з епігастральним больовим синдромом був достовірно вищим ніж у групі дітей з постпрандіальним дистрес-синдромом. Ендоскопічне дослідження показало, що незмінена слизова була лише у 25,3 % дітей. Еритематозна гастропатія відзначалась у 74,7 % пацієнтів та була притаманна переважно хворим на епігастральний больовий синдром (97,7 %; $p < 0,05$).

Висновки. У дітей з функціональною диспепсією рівень прозапальних цитокінів підвищений. При порівнянні клінічних варіантів захворювання встановлено достовірно значуще підвищення рівня ФНП- α , та ІЛ-1 α у дітей із епігастральним больовим синдромом. В цій же групі дітей ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунку були більш виражені. Подальше вивчення змін рівня прозапальних цитокінів у дітей з функціональною диспепсією може дозволити використовувати це як один із методів диференційної діагностики функціональної диспепсії та хронічного гастриту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: функціональна диспепсія, діти, прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін 1 α

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Шевченко Наталя Станіславівна, д.мед.н., завідувач кафедри педіатрії № 2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: mamagogi2002@gmail.com

Волошин Костянтин Вікторович, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: voloshin@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

Зімницька Тетяна Василівна, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: zimnytska@karazin.ua, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9381-4075>

Раковська Людмила Олександрівна, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: rakovska@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2451-0104>

Головка Тетяна Олексіївна, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2, Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: golovko@karazin.ua, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

Панько Наталія Олександрівна, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2, Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: panko@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3200-8942>

ВСТУП

Функціональна диспепсія (ФД) лідує в структурі гастроентерологічної патології у

дітей, викликаючи погіршення якості життя [1, 2]. Згідно Римським критеріям IV (РК IV) ФД розглядається як широке поняття, яке включає хворих з постпрандіальним дистрес-

синдромом (ПДС), у яких виникнення диспептичної симптоматики індукується прийомом їжі і пацієнтів з епігастральним больовим синдромом (ЕБС), при якому епігастральний біль або епігастральна печія виникають як виключно під час їжі, так і відразу після прийому їжі, а можуть, навіть, зменшуватися при прийомі їжі [3, 4].

Крім того, до ФД відносять осіб з одночасною наявністю ознак ПДС і ЕБС (overlap ЕБС і ПДС), коли відзначаються як диспептичні симптоми, індуковані прийомом їжі, так і епігастральний біль і/або печіння. Діагноз ФД правомочний лише за відсутності будь-яких органічних, системних або метаболічних захворювань, які могли б пояснити ці прояви [1, 3, 4].

Патофізіологія ФД остаточно не ясна. Механізми розвитку ФД на сьогоднішній день найбільш повно розглядаються з позиції інтегрованої біопсихосоціальної моделі, яка пов'язує появу симптомів з імовірною комплексною взаємодією біологічних / фізіологічних психологічних і соціальних факторів. Нова концепція цієї моделі вважає порушення моторики, вісцеральну гіперчутливість, зміни мукозального імунітету і запальний потенціал визначальними ланками патогенезу функціональних порушень шлунково-кишкового тракту.

Вважається, що ключова роль у формуванні всіх функціональних шлунково-кишкових розладів належить порушенням в системі взаємодії головного мозку та кишечника (disorders of gut-brain interaction) [5].

Роль запалення в ФД неоднозначна і активно обговорюється. Вважають, що запалення, взаємодіючи з іншими факторами біопсихосоціальної моделі може фактично опосередкувати зв'язок між психологічною і фізіологічною ланками. Незрілість нейрогуморальної регуляції діяльності травної системи у дітей в сукупності з початковими запальними змінами обумовлюють всю варіабельність клінічних проявів ФД в педіатричній практиці [6].

Активно досліджується роль інфекції у розвитку ФД. Постінфекційна ФД є нещодавно визнаним синдромом, який виникає після гострих кишкових інфекцій (як вірусних, так і бактеріальних), що вражають верхні відділи шлунково-кишкового тракту. Бактеріальні кишкові інфекції підвищують ризик розвитку як ФД, так і синдрому подразненого кишечника (СПК) в 2,5 рази [7].

При колонізації *H. pylori* зазвичай виявляють гістологічні ознаки запалення шлунка і дванадцятипалої кишки. Вважається доведеним факт, що *Helicobacter pylori* провокує виникнення ФД, симптоми якої можуть тривалий час зберігатися, незважаючи на проведену ерадикаційну терапію [1, 3, 7].

Відомо, що запальні процеси реалізуються через секрецію специфічних прозапальних медіаторів, таких як IL-1, IL-6, IL-12, ФНП- α та ін. Є дані, що свідчать про те, що системні і психологічні симптоми, які часто спостерігаються пацієнтами з ФД, можуть в деяких випадках пояснюватися вивільненням цитокінів із запального вогнища. Так, рівень ФНП- α був значно підвищений у хворих з СПК і корелював з більшою тривогою, в той час як вивільнення цитокінів у пацієнтів з ФД було пов'язано з більш повільним випорожненням шлунка [8].

Як відомо, діагноз ФД є діагнозом виключення, і для виключення органічного ураження часто вимагає проведення гастроскопії. Згідно РК IV слизова оболонка шлунка (СОШ) у пацієнтів з ФД ендоскопічно може бути не змінена, або ж можуть виявлятися поверхневі тимчасові катаральні ендоскопічні зміни, які позначаються як еритематозна гастропатія [7, 9]. Останнє є предметом обговорення серед вітчизняних вчених, які вважають, що наявність навіть катаральних, поверхневих змін вказує на наявність запального процесу і має розцінюватися як прояв хронічного гастриту [1, 3].

Достовірну оцінку стану СОШ можна отримати лише при морфологічному дослідженні, яке в педіатричній практиці не завжди можливо і доцільно, з огляду на його інвазивність та технічні складнощі. Тому пошук неінвазивних або менш інвазивних методів виявлення запального процесу і зв'язку його вираженості з гістологічними змінами СОШ становить значний інтерес.

Прозапальні цитокіни (IL-1, IL-2, IL-6, ФНП α і ін.) в сироватці крові здорових дітей містяться в мінімальних кількостях, достатніх для прояву біологічного ефекту. При виникненні різних патологічних станів загальне число і зміст окремих цитокінів зростає, а в динаміці патологічного процесу їх співвідношення істотно змінюється [8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити рівень фактору некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіну 1 α (ІЛ-1 α) у сироватці крові дітей із різними клінічними формами функціональної диспепсії відповідно до різних ендоскопічних змін слизової оболонки шлунку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на базі НПКП «Харківська міська дитяча клінічна лікарня № 19» Харківської міської ради. Під спостереженням знаходилися 79 дітей з функціональною диспепсією (ФД) у віці від 7 до 17 років. Діагноз встановлювався на основі клінічних симптомів відповідно до Римських критеріїв IV (2016). ЕБС, як клінічний варіант ФД, було встановлено 42 пацієнтам (І група). У II групу були включені діти з ПДС. З метою верифікація діагнозу, а також для виключення деструктивних змін СОШ і дванадцятипалої кишки (ДПК) всім дітям виконано езофагогастродуоденоскопію.

Діагноз ФД встановлювався за наявності ендоскопічно незміненої СОШ або еритематозної гастропатії.

Для виключення супутньої органічної патології шлунково-кишкового тракту всім дітям було проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і, за

показаннями, ендоскопічне дослідження товстого кишечника.

Рівень ФНП- α і ІЛ-1 α в сироватці крові визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора «Humareader». Референтні значення ФНП- α і ІЛ-1 α вивчали в контрольній групі практично здорових дітей ($n = 20$).

Статистична обробка результатів дослідження здійснена за допомогою Microsoft Excel 2010 згідно з рекомендаціями статистичної обробки медико-біологічних даних з використанням параметричних і непараметричних методів статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середнє значення ФНП- α в загальній групі дітей з ФД становило $463,22 \pm 27,4$ пг/мл, що статистично значимо перевищувало даний показник в контрольній групі ($26,76 \pm 1,10$ пг/мл; $p < 0,01$). Середнє значення ІЛ-1 α в загальній групі дітей з функціональною диспепсією становило $148,6 \pm 6,06$ пг/мл і було статистично значимо вищим в порівнянні з контрольною групою ($53,29 \pm 3,28$ пг/мл; $p < 0,01$). Результати визначення рівня ФНП α , і ІЛ-1 α в сироватці крові дітей з ФД в залежності від клінічного варіанту захворювання представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень прозапальних цитокінів ФНП α , і ІЛ-1 α в сироватці крові дітей з різними клінічними варіантами ФД

Клінічні варіанти ФД	Рівень цитокінів	
	ФНП- α пг/мл	ІЛ-1 α пг/мл
ЕБС ($n = 2$)	$513,94 \pm 34,26$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$	$153,88 \pm 8,79$ $p_2 < 0,01$
ПДС ($n = 37$)	$142 \pm 12,65$ $p_3 < 0,001$	$136,90 \pm 13,67$ $p_3 < 0,01$
Контрольна група ($n=20$)	$26,76 \pm 1,10$	$53,29 \pm 3,28$

p_1 – порівняння середніх значень ФНП- α у дітей з ЕБС та ПДС

p_2 - порівняння середніх значень ФНП- α та ІЛ-1 α у дітей з ЕБС та контрольною групою

p_3 - порівняння середніх значень ФНП- α та ІЛ-1 α у дітей з ПДС та контрольною групою

Рівень ФНП- α виявився достовірно вищим в групі дітей з ЕБС в порівнянні з групою дітей з ПДС ($p < 0,01$) і в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-1 α у дітей з ЕБС також статистично значимо перевищував такий в контрольній

групі дітей ($p < 0,001$). При порівнянні між групами також відзначається перевищення даного показника у дітей с ЕБС порівняно з групою дітей з ПДС, але ця відмінність не є статистично значущою ($p > 0,05$).

При ендоскопічному дослідженні тільки у 20 дітей (25,3 %) з ФД мала місце візуально незмінена СОШ. У 59 дітей (74,7 %) з ФД була виявлена еритематозна гастропатія.

Особливу увагу було приділено вивченню стану СОШ в залежності від клінічного варіанту ФД у дітей. Результати

ендоскопічного дослідження шлунка показали, що практично у всіх дітей з ЕБС відзначалася еритематозна гастропатія (97,7 %), в той час як у дітей з ПДС гіперемія СОШ і незмінна СОШ відзначалися з однаковою частотою (48,8 % і 51,1 % відповідно) (табл. 2).

Таблиця 2

Стан СОШ у дітей з різними клінічними варіантами ФД

Клінічний варіант ФД	Ендоскопічна картина			
	еритематозна гастропатія		незмінена СОШ	
	n	% ± m	n	% ± m
ЕБС (n = 42)	41	97,7 ± 2,3 p ₁ < 0,05	1	2,3 ± 2,3
ПДС (n = 37)	18	48,7 ± 8,2	19	51,3 ± 8,2 p ₂ < 0,001

p₁ – порівняння частоти еритематозної гастропатії у дітей з ЕБС та ПДС

p₂ – порівняння частоти незміненої СОШ у дітей з ЕБС та ПДС

Описані вище ендоскопічні зміни у вигляді еритематозної гастропатії, згідно з міжнародними рекомендаціями (РК IV), розцінюються як ФД, проте можуть відзначатись також при хронічному гастриті.

ВИСНОВКИ

У дітей з ФД відзначається підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП-α, і ІЛ-1α в сироватці крові. У хворих з ЕБС підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП-α і ІЛ-1 α в сироватці крові є найбільш показовим, що, ймовірно, пов'язано з наявністю більш виражених ендоскопічних змін СОШ у даної категорії хворих. У переважної більшості дітей з клінічним

варіантом ФД у вигляді ЕБС виявлялася еритематозна гастропатія (97,7 %), яка також характерна для хронічного гастриту. Це дозволяє припустити, що даний клінічний варіант ФД тотожний хронічного гастриту, або є предиктором його розвитку.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Необхідне продовження дослідження для уточнення значущості визначення цитокінів в сироватці крові як малоінвазивного методу, що дозволяє виділити групу дітей, які потребують більш детального обстеження, лікування і спостереження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Майданник В. Г. Римські Критерії IV (2016): що нового? / В. Г. Майданник // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С.8–18.
2. Aziz I. The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. / Aziz I., Palsson O. S., Törnblom H., Sperber A. D., Whitehead W. E., Simrén M. // American Journal of Gastroenterology. – 2018. – V. 113(1). – P. 86–96. DOI: [10.1038/ajg.2017.421](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.421)
3. Маев И. В. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Consilium Medicum. / Маев И. В., Дичева Д. Т., Щегланова М. П. и др. // Гастроэнтерология (Прил.). – 2016. – 2. – С. 5–10.
4. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. / Drossman D.A. // Gastroenterology. – 2016. – 150 (6). – P. 1262–1279.
5. Schurman J V, Friesen C A. Inflammation and the Biopsychosocial Model in Pediatric Dyspepsia [cited 2014 Nov 24]. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.5772/56635>

6. Chen Y. Regional brain activity during rest and gastric water load in subtypes of functional dyspepsia: a preliminary brain functional magnetic resonance imaging study. / Chen Y, Wang R, Hou B, et al. // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2018. – 24. – P. 268–79.
7. Futagami S. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. / Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015. – V. 41. – P. 177–188.
8. Царегородцева Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Царегородцева Т. М., Серова Т. И. // Монография. – М. : «Анахарсис». – 2003. – С. 96.
9. Минимальная стандартная терминология эндоскопии пищеварительного тракта [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://endoscopy.com.ua>

REFERENCES

1. Maidanyk V.G. (2016). Rome IV (2016) criteria: What is new? *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, July/August 2016 Volume 10 Number 1*, 8–18 [in Ukrainian].
2. Aziz, I., Palsson, O. S., Törnblom, H., Sperber, A.D., Whitehead, W.E., Simrén, M. (2018). The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. *American Journal of Gastroenterology*, 113 (1), 86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.
3. Maev, Y. V., Dicheva, D. T., Shcheglanova, M.P. et al. (2016). Functional dyspepsia in light of the Rome criteria of IV revision. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Pry`l.)*, 2, 5–10 [in Russian].
4. Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 150 (6), 1262–1279.
5. Schurman, J. V., Friesen, C. A. (2014). *Inflammation and the Biopsychosocial Model in Pediatric Dyspepsia* [cited 2014 Nov 24]. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.5772/56635>.
6. Chen, Y., Wang, R., Hou, B. et al. (2018). Regional brain activity during rest and gastric water load in subtypes of functional dyspepsia: a preliminary brain functional magnetic resonance imaging study. *Neurogastroenterol Motil*, 24, 268–79.
7. Futagami, S., Itoh, T., Sakamoto, C. (2015). Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 41, 177–188.
8. Czaregorodceva, T. M., Serova, T. Y. (2003). *Cytokines in Gastroenterology*. M. «Anaharsys» [in Russian]
9. *Minimal Standard Terminology for Digestive Endoscopy*. Retrieved from <http://endoscopy.com.ua>

LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH VARIOUS CLINICAL FORMS OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA

Shevchenko N. S., Voloshyn K. V., Zimnytska T. V., Rakovska L. O., Holovko T. O., Panko N. O.

Objective was to study the level of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 1 α (IL-1 α) in the blood of children with various forms of functional dyspepsia in accordance with various endoscopic changes of the gastric mucosa.

Materials and methods. 79 school age children with functional dyspepsia were examined. The diagnosis was made in accordance with the recommendations of the Rome Criteria IV (2016). All patients underwent endoscopic examination of the esophagus, stomach and duodenum to exclude destructive changes of the mucous membrane. The level of TNF- α and IL-1 α in the blood serum was determined by enzyme immunoassay. Statistical processing of the results obtained was performed using Microsoft Excel 2010.

Results. The average level of TNF- α in the total group was 463.22 ± 27.4 pg/ml, which statistically significantly exceeded this indicator in the control group (26.76 ± 1.10 pg/ml; $p < 0.01$). The IL-1 α value in the total group was 148.6 ± 6.06 pg/ml and was significantly higher in comparison with the control group (53.29 ± 3.28 pg/ml; $p < 0.01$). The level of proinflammatory cytokines in the group of children with epigastric pain syndrome was significantly higher than in the group of children with postprandial distress syndrome. Endoscopic examination showed the presence of unchanged mucous membrane in only 25.3 % of children. Erythematous gastroduodenopathy was observed in 74.7 % of children and was typical mainly for patients with epigastric pain syndrome (97.7 %; $p < 0.05$).

Conclusions. The level of pro-inflammatory cytokines in children with functional dyspepsia is increased. When comparing the clinical variants of the disease, a significant increase in the level of TNF α , and IL-1 α in children with epigastric pain syndrome was found. In the same group of children, endoscopic changes in the gastric mucosa were more pronounced. Further study of changes in the level of pro-inflammatory cytokines in

children with functional dyspepsia may allow this to be used as one of the methods for the differential diagnosis of functional dyspepsia and chronic gastritis.

KEY WORDS: functional dyspepsia, children, proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor α , interleukin 1 α

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Shevchenko Natalia S., MD, PhD, Full Professor, Head of the department of Pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svoboda pl., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mamagogi2002@gmail.com

Voloshyn Kostiantyn V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svoboda pl., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: voloshin@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

Zimnytska Tetiana V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svoboda pl., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: zimnytska@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9381-4075>

Rakovska Liudmyla O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svoboda pl., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: rakovska@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2451-0104>

Holovko Tetiana O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svoboda pl., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: golovko@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

Panko Nataliya O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svoboda pl., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: panko@karazin.ua, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3200-8942>

УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Шевченко Н. С., Волошин К. В., Зисмницкая Т. В., Раковская Л. А., Головко Т. А., Панько Н. А.

Целью работы было изучить уровень фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина 1 α (ИЛ-1 α) в сыворотке крови детей с различными формами функциональной диспепсии в соответствии с различными эндоскопическими изменениями слизистой оболочки желудка. Материалы и методы. Были обследованы 79 детей школьного возраста с функциональной диспепсией, установленной в соответствии с рекомендациями Римских критериев IV (2016р.). Всем пациентам выполнено эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки для исключения деструктивных изменений слизистой оболочки. Уровень ФНО- α и ИЛ-1 α в сыворотке крови определялся методом ИФА. Статистическая обработка полученных результатов выполнена при помощи Microsoft Excel 2010.

Результаты. Средний уровень ФНО- α в общей группе составил $463,22 \pm 27,4$ пг/мл, что статистически достоверно превышало этот показатель в контрольной группе ($26,76 \pm 1,10$ пг/мл; $p < 0,01$). Среднее значение ИЛ-1 α в общей группе составило $148,6 \pm 6,06$ пг/мл и было достоверно более высоким в сравнении с контрольной группой ($53,29 \pm 3,28$ пг/мл; $p < 0,01$). Уровень провоспалительных цитокинов в группе детей с синдромом эпигастральной боли был достоверно выше чем в группе детей с постпрандиальным дистресс-синдромом. Эндоскопическое исследование показало наличие неизменной слизистой лишь у 25,3 % детей. Эритематозная гастродуоденопатия отмечалась у 74,7 % детей и была характерна преимущественно пациентам с синдромом эпигастральной боли (97,7 %; $p < 0,05$).

Выводы. У детей с функциональной диспепсией уровень провоспалительных цитокинов повышен. При сравнении клинических вариантов заболевания установлено достоверно значимое повышение уровня ФНО- α , и ИЛ-1 α у детей с синдромом эпигастральной боли. В этой же группе детей эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка были более выраженными. Дальнейшее изучение изменений уровня провоспалительных цитокинов у детей с функциональной диспепсией может позволить использовать это как один из методов дифференциальной диагностики функциональной диспепсии и хронического гастрита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная диспепсия, дети, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1 α

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевченко Наталья Станиславовна, д.мед.н., заведующий кафедры педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: mamagogi2002@gmail.com

Волошин Константин Викторович, к.мед.н., доцент кафедры педіатрії № 2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: voloshin@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

Зимницкая Татьяна Васильевна, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: zimnytska@karazin.ua, <http://orcid.org/0000-0002-9381-4075>

Раковська Людмила Александровна, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: akovska@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0003-2451-0104>

Головко Татьяна Алексеевна, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: golovko@karazin.ua, <http://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

Панько Наталья Александровна, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: panko@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-3200-8942>

ВПЛИВ ОДНОРОГОЇ МАТКИ НА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Вереснюк Н. С.

Мета. Проаналізувати вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я та якість життя жінки.

Матеріали та методи. В дослідження було включено 26 пацієнток з однорогою маткою віком від 25 до 42 років та 20 жінок без гінекологічної патології. Діагностика аномалії розвитку матки базувалась на скаргах пацієнток, анамнезі захворювання та життя, а також даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. Ступінь важкості дисменореї визначали, використовуючи візуально-аналогову шкалу болю, якість життя жінок оцінювали за допомогою короткого опитувальника здоров'я SF-12.

Результати. Середній вік обстежених жінок становив $30,2 \pm 3,9$ років. Усі пацієнтки з однорогою маткою за підкласами розподілились наступним чином: підклас U4a (однорога матка з рудиментарною порожниною) – 69,2 % пацієнток, підклас U4b (однорога матка без рудиментарної порожнини в контралатеральному розі чи з його аплазією) – 30,8 %. В усіх пацієнток підтверджено нормальний каріотип – 46XX. Поєднання однорогої матки з вадами сечовидільної системи (аплазія, подвоєння чи дистопія нирки) зустрічалось у 23,1 % жінок. З'ясовано, що у жінок з однорогою маткою клінічна симптоматика у 76,9 % випадків супроводжується дисменореєю. Однорога матка у 69,2 % випадків спричиняє негативні репродуктивні наслідки, серед яких 26,9 % – ранні самовільні викидні, 11,5 % – ектопічна вагітність. У 46,2 % випадків однорога матка поєднується з іншою гінекологічною захворюваністю, при чому серед пацієнток підкласу U4a частота супутньої гінекологічної патології зустрічається достовірно частіше порівняно підкласом U4b ($p < 0,01$). Важкість дисменореї в основній групі склала $5,8 \pm 1,8$ балів (різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p = 0,0032$).

Висновки. За рахунок низької фізичної субоцінки однорога матка суттєво погіршує якість життя жінок, показники якої в групі пацієнток з однорогою маткою були достовірно нижчими порівняно з контрольною групою (сумарна оцінка SF-12: $85,4 \pm 11,2$ проти $95,8 \pm 12,1$; $p = 0,002$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: однорога матка, невиношування, дисменорея, ендометріоз, якість життя

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Вереснюк Наталія Сергіївна – к.мед.н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010, e-mail: veresniuk@ukr.net, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди (прикладна)», № державної реєстрації 0117U001075.

ВСТУП

На сучасному етапі розвитку Україна перебуває в стані глибокої демографічної кризи, тому репродуктивне здоров'я, як важливий чинник забезпечення сприятливих демографічних перспектив країни, потребує значної уваги зі сторони лікарів та науковців. Важливою загрозою репродуктивного здоров'я є гінекологічна захворюваність, в структурі якої в

останні роки спостерігається тенденція до зростання частоти аномалій розвитку статевих органів, що значною мірою впливає на репродуктивну функцію та якість життя жінки у різні вікові періоди.

На сьогодні все ще недостатньо вивчені клінічні особливості перебігу захворювання при різних аномаліях розвитку внутрішніх статевих органів, характер порушень репродуктивної та сексуальної функції, частота і характер супутніх захворювань, аномалій розвитку інших органів та систем.

При вивченні проблеми вроджених аномалій розвитку органів репродуктивної системи питання вдосконалення методів діагностики та хірургічної корекції продовжують залишатися актуальними. Прецизійна верифікація вроджених аномалій розвитку матки визначає

подальшу тактику ведення пацієнтки, доцільність і об'єм оперативного втручання. Поширеність однорогої матки серед усіх мюллерових аномалій коливається від 2,4 до 13 % і часто асоціюється з різноманітними акушерсько-гінекологічними ускладненнями, зокрема безпліддям, самовільними викиднями, ендометріозом тощо [1, 2, 3]. Невиношування вагітності при анатомічних аномаліях матки може бути пов'язане зі зменшенням м'язової маси, істміко-цервікальною недостатністю, аномальною васкуляризацією та недостатньо розвинутою рецепторністю ендометрію [4, 5, 6]. Супутні урологічні аномалії при однорогій матці складають до 4 %. Поєднання аномалій розвитку органів репродуктивної та сечовидільної системи деякі автори пояснюють їх тісним ембріональним взаємозв'язком.

Залежно від підтипу, однорога матка може мати різний вплив на симптоми, репродуктивні наслідки та якість життя жінок. Однак у багатьох пацієнток може ніколи не виникати жодних симптомів через наявність у них нефункціонуючого рудиментарного рогу, тому справжня поширеність однорогої матки невідома. Система класифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів, запропонована Європейським товариством репродукції людини та ембріології і Європейською асоціацією гінекологів-ендоскопістів (ESHRE/ESGE) у 2013 році, дозволяє провести категоризацію маткових аномалій відповідно до зростання важкості анатомічних відхилень [7]. Клас U4 включає однорогу матку з контралатеральним не повністю сформованим рогом або без нього. Він поділяється на два підкласи: клас U4a – однорога матка з рудиментарною (функціонуючою) порожниною, яка сполучається або не сполучається з основним рогом; клас U4b – однорога матка без рудиментарної порожнини (ріг без порожнини чи аплазія рудиментарного рогу). Рудиментарний ріг з наявністю ендометрію, який не сполучається з основною порожниною – найпоширеніший підтип даної аномалії з найбільшим клінічним значенням. Серйозним, загрозливим для життя жінки ускладненням є ектопічна вагітність в рудиментарному розі. Згідно даних літератури, настання вагітності у функціонуючому рудиментарному розі, який не сполучається з основною порожниною, можливе внаслідок трансперитоне-альної міграції сперми або заплідненої яйцеклітини [1, 8].

МЕТА

Вивчити вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я та якість життя жінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 26 пацієнток з однорогою маткою віком від 25 до 42 років. Контрольну групу склали 20 жінок без гінекологічної патології на момент включення в дослідження. Нами проведена ретроспективна оцінка впливу однорогої матки на репродуктивне здоров'я.

Діагностика однорогої матки з верифікацією підкласу базувалась на скаргах пацієнток, анамнезі захворювання та життя, а також даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. Всім жінкам визначали концентрації гонадотропних і статевих гормонів яєчників в сироватці крові та обстежували на захворювання, які передаються статевим шляхом.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проводили з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчика в режимі реального часу за стандартною методикою з оцінкою порожнини матки в двох перпендикулярних площинах: сагітальній та поперечній.

На 6–10-й день менструального циклу проводили гістросальпінгографію (ГСГ), в якості контрастної речовини використовували 76 % розчин урографіну (рис.1).

Однак диференціювати класи та підкласи аномалій розвитку матки на підставі проведення лише УЗД органів малого тазу та ГСГ можливо далеко не завжди, оскільки оцінити товщину стінки матки та її зовнішній контур досить не просто, а глибоке введення катетера в одну з геміпорожнин під час ГСГ при матковій перегородці чи дворогій матці може призвести до постановки хибного діагнозу. З огляду на це, додатково виконували 3D ультразвукове сканування (GE Voluson E8 EXPERT, США), яке проводили в лютеїнову фазу менструального циклу з використанням вагінального датчика RIC 5–9D з частотою 3,7–9,3 МГц. 3D УЗД полегшує можливість візуалізації як ендометрію, так і міометрію, і дозволяє одночасно оцінити зовнішній контур матки та товщину міометрію, що допомагає в постановці правильного діагнозу [9].



Рис.1. Гістеросальпінгограма пацієнтки з однорогою маткою

Всім пацієнткам проводили визначення каріотипу, медико-генетичне консультування та УЗД сечовидільної системи, оскільки відомо, що аномалії розвитку матки часто поєднуються з аномаліями нирок та опорно-рухового апарату [10].

В сумнівних випадках додатково проводили магнітно-резонансну томографію органів малого тазу (GE Optima MR450w1.5T) без використання контрастної речовини в лютеїнову фазу менструального циклу. За даними Li X.Q. та співавторів довжина матки є надійним прогностичним фактором для гестаційного тижня пологів і відповідним фактором антенатального спостереження у жінок з однорогою маткою [11].

В першу фазу менструального циклу, впродовж семи днів після закінчення менструації під довшим наркозом виконували гістероскопію з використанням діагностичного гістероскопа Hamou з 30 оптикою (Karl Storz, Німеччина). Перед початком оперативного втручання з метою зменшення болю в ранньому післяопераційному періоді всім пацієнткам ректально вводили 1 (100 мг) супозиторій диклофенаку. За необхідності у випадку вираженої дисменореї гістероскопію поєднували з лапароскопією.

Через те, що дисменорея є частим симптомом у жінок з аномаліями розвитку матки, у всіх пацієнток за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ) визначали її важкість [12]. Оцінку проводили шляхом вимірювання відстані на 10-сантиметровій лінії між позначкою «без болю» і позначкою

пацієнтки (діапазон балів від 0 до 10). Більш високий бал свідчить про більшу інтенсивність болю.

Якість життя жінок оцінювали за допомогою 12-позиційного короткого опитувальника здоров'я (SF-12) [13].

Статистичну обробку даних досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програми STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США). Кореляції вважалися значимими при $p < 0,05$. Результати даних виражали як середнє (M) \pm стандартне відхилення (SD).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок становив $30,2 \pm 3,9$ років, що співпадає з даними літератури про пізній вік встановлення діагнозу аномалії розвитку матки. При зверненні в медичний заклад основними скаргами пацієнток були різного ступеня важкості дисменорея (76,9 %), невиношування вагітності (53,8 %) та вторинне безпліддя (23,1 %). Тривалість безпліддя коливалась від 2 до 8 років і становила в середньому $3,8 \pm 2,2$ роки. Звичне невиношування складало 25 % в загальній структурі невиношування вагітності. Середній індекс маси тіла обстежених пацієнток був $21,8 \pm 2,6$, фізичний розвиток відповідав віковій нормі. Середній вік менархе склав $13,4 \pm 1,9$ років. Тривалість менструації та менструального циклу у більшості пацієнток відхилень не мали (88,4 %). Учасники

досліджуваних груп були схожі по віку, тривалості менструації, віку менархе і тривалості менструального циклу, а відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$) (таб. 1).

Таблиця 1

Демографічні характеристики досліджуваних пацієнток (M ± SD)

Характеристики	Групи		p
	Основна (n = 26)	Контрольна (n = 20)	
Вік, роки	30,2 ± 3,9	28,9 ± 3,8	0.1342
Ріст, м	1,64 ± 0,08	1,66 ± 0,09	0.2151
Вага, кг	59,9 ± 6,6	58,1 ± 7,8	0.2007
ІМТ, кг/м ²	21,8 ± 2,6	22,9 ± 2,8	0.0879
Вік менархе, роки	13,4 ± 1,9	12,6 ± 2,1	0.0916
Тривалість менструації, дні	4,6 ± 1,2	4,5 ± 1,1	0.3864
Тривалість менструального циклу, дні	29,6 ± 4,9	28,6 ± 3,1	0.2148

Усі пацієнтки з однорогою маткою за підкласами розподілились наступним чином: підклас U4a (однорога матка з рудиментарною (функціонуючою) порожниною – 18 (69,2%) пацієнток, підклас U4b (однорога матка без рудиментарної порожнини в контралатеральному розі чи з його аплазією) – 8 (30,8%), що співпадає з даними літератури (рис. 2). Серед пацієнток підкласу U4a 16

(88,9%) жінок було з рудиментарною порожниною, яка не сполучається з основним рогом і лише 2 (11,1%), у яких рудиментарна порожнина сполучалась з основним рогом, серед пацієнток підкласу U4b переважали жінки з аплазією рудиментарного рогу – 75,0%. Аномалій розвитку шийки та піхви виявлено не було (C0, V0).

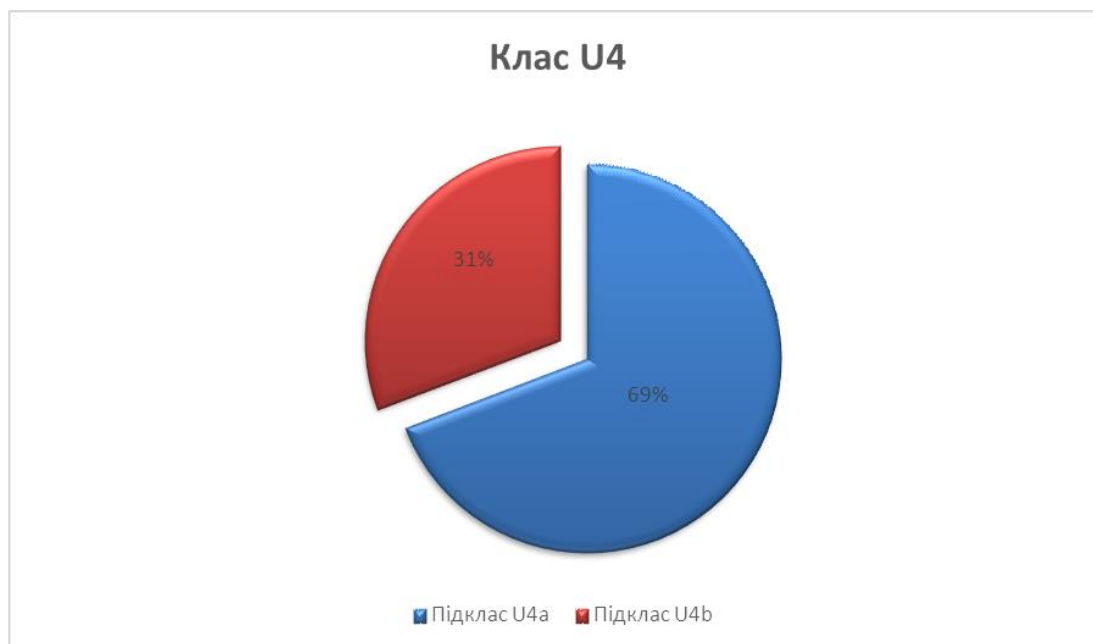


Рис.2. Розподіл жінок з однорогою маткою за підкласами

Концентрація гонадотропних гормонів в сироватці крові (ЛГ, ФСГ, пролактин), ТТГ і статевих стероїдних гормонів (естрадіол, прогестерон) у 23 (88,5%) пацієнток була в межах референтних значень. У 1 (7,7%) хворой

діагностовано гіпотиреоз і ще у 2 (3,8 %) жінок мала місце недостатність лютеїнової фази.

Поєднання аномалій розвитку матки з вадами сечовидільної системи зустрічалось у 6 (23,1 %) жінок: у 1 (3,8 %) пацієнтки було виявлено ізольовану аплазію однієї нирки, у 3 (11,5 %) – одностороннє подвоєння нирки при аплазії нирки з протилежного боку і ще у 2

(7,7 %) – дистопію однієї нирки. В усіх пацієнток підтверджено нормальний набір хромосом – 46XX.

Аналіз генеративної функції показав, що у пацієнток з однорогою маткою достовірно частіше порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) зустрічалися негативні репродуктивні наслідки – 69,2 % (таб. 2).

Таблиця 2

Репродуктивні наслідки у пацієнток з однорогою маткою -

Репродуктивні наслідки	Групи			
	Основна (n = 26)		Контрольна (n = 20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ранній викидень	7	26,9	1	5,0
Пізній викидень	2	7,7	-	-
Передчасні пологи	5	19,2	1	5,0
Ектопічна вагітність	3	11,5	-	-
Внутрішньоутробна смерть плода	1	3,9	-	-
Доношена вагітність	8	30,8	12	60,0

* $p < 0,05$ – різниця достовірна

У однієї пацієнтки мала місце лівобічна трубна вагітність, яка завершилась проведенням тубектомії, у 2 пацієнток – ектопічна вагітність в рудиментарному розі, однак лише в одному з них вагітний рудиментарний ріг було видалено (в терміні 5–6 тижнів). Інший випадок заслуговує на особливу увагу з клінічної точки зору, оскільки був загрозливим по розриву рудиментарного рогу. В зв'язку з неправильною диференційною діагностикою однорогої матки (клас U4a), яка помилково до настання вагітності була розцінена як дворога матка, пацієнтці з вагітністю в рудиментарному розі в терміні 37 тижнів було проведено ургентний кесарський розтин з приводу сідничного

передлежання та дистресу плода. В літературі описано лише кілька випадків успішної вагітності в рудиментарному розі. Значно частіше зустрічаються публікації, пов'язані з розривом вагітного рудиментарного рогу. Тому у випадку діагностики вагітності в рудиментарному розі рекомендоване негайне хірургічне лікування з видаленням рудиментарного рогу з метою попередження загрозливого для життя розриву матки [1, 8].

Аномалії розвитку жіночих статевих органів часто поєднуються з іншою гінекологічною патологією. Частка таких пацієнток у нашому дослідженні склала 46,2 % (12 жінок) (таб. 3).

Таблиця 3

Супутня гінекологічна патологія у пацієнток з однорогою маткою

Гінекологічна патологія	Абс.	%
Аденоміоз	2	16,7
Зовнішній генітальний ендометріоз	2	16,7
Гематометра	1	8,3
Гематосальпінкс	1	8,3
Поліп тіла матки	2	16,7
Більше однієї супутньої патології	4	33,3

Звертає на себе увагу той факт, що серед пацієнток підкласу U4a, частота супутньої гінекологічної патології зустрічалася

достовірно частіше порівняно з пацієнтками підкласу U4b ($p < 0,01$).

Слід зауважити, що в основній групі частота дисменореї була достовірно вищою порівняно з контрольною групою – 76,9% проти 20,0% ($p = 0,0001$). При оцінці важкості дисменореї середній бал за шкалою ВАШ в основній групі склав $5,8 \pm 1,8$, у контрольній групі – $3,0 \pm 0,8$ ($p = 0,0032$), при чому серед жінок основної групи дисменорея була більш вираженою у пацієнок підкласу U4a ($p < 0,001$).

Цікавим є той факт, що 60% хворих з метою зменшення проявів дисменореї до

включення в дослідження використовували різні лікарські засоби (спазмолітики, нестероїдні протизапальні, гомеопатичні препарати і т.д.), більше того, 25 % з них отримували ін'єкційне введення препаратів.

Що стосується відмінностей у групах щодо показників якості життя, то слід відзначити, що вони були достовірно гіршими в групі пацієнок з однорогою маткою порівняно з контрольною групою (сумарна оцінка SF-12: $85,4 \pm 11,2$ проти $95,8 \pm 12,1$; $p = 0,002$) (таб. 4).

Таблиця 4

Якість життя пацієнок за SF-12 (M ± SD)

Характеристики	Групи		P
	Основна (n = 26)	Контрольна (n = 20)	
SF-12 ментальний	48,6 ± 9,6	50,2 ± 8,9	0,283
SF-12 фізичний	36,8 ± 7,4	45,6 ± 6,9	0,001
SF-12 сумарний	85,4 ± 11,2	95,8 ± 12,1	0,002

ВИСНОВКИ

1. Клінічна симптоматика у пацієнок з однорогою маткою у 76,9 % випадків супроводжується дисменореєю.

2. Для жінок з однорогою маткою характерні негативні репродуктивні наслідки (69,2 %), серед яких переважають самовільні викидні в першому триместрі – 26,9 % та ектопічна вагітність – 11,5 %. У випадку діагностики вагітності в рудиментарному розі рекомендоване негайне оперативне лікування незалежно від гестаційного терміну з метою попередження важких ускладнень.

3. У 46,2 % випадків однорога матка поєднується з іншою гінекологічною патологією, найчастіше – з генітальним ендометріозом. Поєднання однорогої матки з вадами сечовидільної системи зустрічається у 23,1 % випадків.

Однорога матка суттєво погіршує якість життя пацієнок ($p = 0,002$) переважно за рахунок низької фізичної субоцінки.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Подальші дослідження нададуть можливість вдосконалити діагностичний алгоритм та менеджмент пацієнок з однорогою маткою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sánchez-Ferrer ML. Variations in clinical presentation of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn (class IIB of the American Fertility Society classification) / ML. Sánchez-Ferrer, MT. Prieto-Sánchez, F. Sánchez Del Campo // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 57(1). – P. 110–114.
2. Prior M. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study / M. Prior, A. Richardson, S. Asif [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 110–117.
3. Li X. Pregnancy outcomes of women with a congenital unicornuate uterus after IVF-embryo transfer / X. Li, Y. Ouyang, Y. Yi [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 583–591.
4. Jaslow CR. Uterine factors / CR. Jaslow // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 57–86. [doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.10.002).
5. Sugiura-Ogasawara M. Müllerian anomalies and recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, N. Suzumori // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 293–8.

6. Mastrolia SA. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study / SA. Mastrolia, Y. Baumfeld, R. HersHKovitz [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, № 22. – P. 2705–2710.
7. Grimbizis GF. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / GF. Grimbizis, S. Gordts, A. Di Spiezio Sardo [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 2032–2044.
8. Li X. The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: A 30-year experience / X. Li, P. Peng, X. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14(1): e0210788.
9. Thellier E. Are 3D ultrasound and office hysteroscopy useful for the assessment of uterine cavity after late foetal loss? / E.Thellier, JM. Levailant, AG. Pourcelot [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 47, № 5. – P. 183–186.
10. Brucker S.Y. Treatment of congenital malformations / S.Y. Brucker, K. Rall, R. Campo [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29. – P. 101–112.
11. Li X. Analysis of the reproductive outcomes and the size of the unicornuate uterus measured by magnetic resonance imaging and their relationship / XQ. Li, HJ. Qian, XY. Zhang [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – Vol. 299, № 5. – P.1321–1330.
12. Hawker GA. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / GA. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska, M. French // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011. – Vol. 63, Suppl 11. – P. 240–52.
13. Resnick B. Simplified scoring and psychometrics of the revised 12-item Short-Form Health Survey / B. Resnick, R.Parker // *Outcomes Manag Nurs Pract.* – 2001. – Vol. 5, № 4. – P. 161–166.

REFERENCES

1. Sánchez-Ferrer, M. L., Prieto-Sánchez, M. T., Sánchez Del Campo, F. (2018). Variations in clinical presentation of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn (class IIB of the American Fertility Society classification). *Taiwan J Obstet Gynecol*, 57(1), 110-114. doi: 10.1016/j.tjog.2017.12.018
2. Prior, M., Richardson, A., Asif, S., Polanski, L., Parris-Larkin, M., Chandler, J. et al. (2018). Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51(1), 110-117. doi: 10.1002/uog.18935
3. Li, X., Ouyang, Y., Yi, Y., Lin, G., Lu G., Gong F. et al. (2017). Pregnancy outcomes of women with a congenital unicornuate uterus after IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*, 35 (5), 583–591. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.07.015
4. Jaslow, C. R. (2014). Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 41 (1), 57–86. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.002
5. Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Suzumori, N. (2013). Müllerian anomalies and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 25 (4), 293-8. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283632849
6. Mastrolia, S. A., Baumfeld, Y., HersHKovitz, R., Loverro, G., Di Naro, E., Yohai, D., et al. (2017). Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30 (22), 2705–2710. doi: 10.1080/14767058.2016.1261396
7. Grimbizis, G. F., Gordts, S., Di Spiezio Sardo, A. (2013). The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*, 28(8), 2032–2044. doi: 10.1093/humrep/det098
8. Li, X., Peng, P., Liu, X., Chen, W., Liu, J., Yang, J., Bian, X. et al. (2019). The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: A 30-year experience. *PLoS One*, 4 (1): e0210788. doi: 10.1371/journal.pone.0210788
9. Thellier, E., Levailant, J. M., Pourcelot, A. G., Houllier, M., Fernandez, H., Capmas, P. et al. (2018). Are 3D ultrasound and office hysteroscopy useful for the assessment of uterine cavity after late foetal loss? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 47 (5), 183–186. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.02.002
10. Brucker, S. Y., Rall, K., Campo R. (2011). Treatment of congenital malformations. *Semin. Reprod. Med*, 29, 101–112.
11. Li, X. Q., Qian, H. J., Zhang, X. Y., He, Y., Zhang, S. F., Hua, K. Q., Ding, J. X. et al. (2019). Analysis of the reproductive outcomes and the size of the unicornuate uterus measured by magnetic resonance imaging and their relationship. *Arch Gynecol Obstet*, 299 (5), 1321-1330. doi: 10.1007/s00404-019-05106-y

12. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., French, M. et al. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 (Suppl 11), 240–52.
13. Resnick, B., Parker, R. (2001). Simplified scoring and psychometrics of the revised 12-item Short-Form Health Survey. *Outcomes Manag Nurs Pract*, 5 (4), 161–166.

EFFECT OF UNICORNUATE UTERUS ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH

Veresnyuk N. S.

Objectives. The effect of the unicornuate uterus on the reproductive health and quality of life of woman has been analyzed.

Materials and methods. The study included 26 patients with unicornuate uterus aged 25 to 42 years and 20 women without gynecological pathology. Diagnosis of uterine anomalies was based on patient complaints, medical history and life history, as well as clinical and laboratory and instrumental examinations. The severity of dysmenorrhea was determined using a visual analogue pain scale, women's quality of life was assessed using a short SF-12 health questionnaire.

Results. The average age of the surveyed women was 30.2 ± 3.9 years. All patients with unicornuate uterus by subclasses were distributed as follows: subclass U4a (unicornuate uterus with rudimentary cavity) – 69.2% of patients, subclass U4b (unicornuate uterus without rudimentary cavity in the contralateral horn or with its aplasia) – 30.8%. In all patients was confirmed normal karyotype – 46XX. The combination of a unicornuate uterus with a defect of the urinary system (aplasia, doubling, or kidney dystopia) occurred in 23.1% of women. It has been found that in women with unicornuate uterus, clinical symptoms in 76.9 % of cases are accompanied by dysmenorrhea. The unicornuate uterus in 69.2 % of cases causes negative reproductive outcomes, among which 26.9% – early spontaneous abortions, 11.5 % – ectopic pregnancy. In 46.2% of cases the unicornuate uterus is combined with other gynecological pathology, whereby the incidence of concomitant gynecologic pathology is significantly more frequent in U4a patients than in the U4b subclass (<0.01). The severity of dysmenorrhea in the main group was 5.8 ± 1.8 points (the difference was significant compared with the control group, $p = 0.0032$).

Conclusions. Due to the low physical subunit, the unicornuate uterus significantly impairs the quality of life of women, which was significantly lower in the group of patients with unicornuate uterus compared to the control group (total SF-12 score: 85.4 ± 11.2 vs. 95.8 ± 12.1 ; $p = 0.002$).

KEY WORDS: unicornuate uterus, miscarriage, dysmenorrhea, endometriosis, quality of life

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Veresnyuk Nataliya S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska st., Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: veresnyuk@ukr.net, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

ВЛИЯНИЕ ОДНОРОГОЙ МАТКИ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Вереснюк Н. С.

Цель. Проанализировано влияние однорогой матки на репродуктивное здоровье и качество жизни женщины.

Материалы и методы. В исследование было включено 26 пациенток с однорогой маткой в возрасте от 25 до 42 лет и 20 женщин без гинекологической патологии. Диагностика аномалии развития матки базировалась на жалобах пациенток, анамнезе заболевания и жизни, а также данных клинико-лабораторных и инструментальных обследований. Степень тяжести дисменореи определяли, используя визуальную аналоговую шкалу боли, качество жизни женщин оценивали с помощью короткого опросника здоровья SF-12.

Результаты. Средний возраст обследованных женщин составил $30,2 \pm 3,9$ лет. Все пациентки с однорогой маткой по подклассам распределились следующим образом: подкласс U4a (однорогая матка с рудиментарной полостью) – 69,2 % пациенток, подкласс U4b (однорогая матка без рудиментарной полости в контралатеральном роге или с его аплазией) – 30,8 %. У всех пациенток

подтверждено нормальный кариотип – 46XX. Сочетание однорогой матки с пороками мочеполовой системы (аплазия, удвоение или дистопия почки) встречалось у 23,1 % женщин. Установлено, что у женщин с однорогой маткой клиническая симптоматика в 76,9 % случаев сопровождается дисменореей. Однорогая матка в 69,2 % случаев вызывает негативные репродуктивные последствия, среди которых 26,9 % – ранние самопроизвольные выкидыши, 11,5% – эктопическая беременность. В 46,2 % случаев однорогая матка сочетается с другой гинекологической заболеваемостью, при чем среди пациенток подкласса U4a, частота сопутствующей гинекологической патологии встречается достоверно чаще по сравнению подклассом U4b ($p < 0,01$). Тяжесть дисменореи в основной группе составила $5,8 \pm 1,8$ баллов (разница достоверна по сравнению с контрольной группой, $p = 0,0032$).

Выводы. За счет низкой физической субоценки однорогая матка существенно ухудшает качество жизни женщин, показатели которой в группе пациенток с однорогой матки были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (суммарная оценка SF-12: $85,4 \pm 11,2$ против $95,8 \pm 12,1$; $p = 0,002$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: однорогая матка, невынашивание, дисменорея, эндометриоз, качество жизни

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вереснюк Наталья Сергеевна, к.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, 79010, Украина, e-mail: veresniuk@ukr.net, ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

ОЦЕНКА НАПРЯЖЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРОТИВ КОРИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ г. ХАРЬКОВА

Волянский А. Ю., Клыса А. А., Кучма М. В., Карлова Т. А., Зверева Н. В.

Цели. Определение напряженности иммунитета против кори у медработников г. Харькова для выявления и вакцинации восприимчивых лиц.

Материалы и методы. Исследовали методом ИФА уровни специфических противокоревых IgG в сыворотке крови у медицинских работников.

Результаты. Показано, что наибольшее количество восприимчивых к кори лиц отмечается в возрастной группе от 18 до 27 лет (9 % – не имеют защитного уровня антител (АТ); у 7,7 % – сомнительный уровень защиты). В возрастных группах от 28 до 37 лет и от 38 до 47 лет также выявлено достаточно большое количество восприимчивых к кори медработников (6,9 % и 6,1 % – с отсутствием защитного уровня АТ и 6,9 % и 5,1 % – с сомнительным уровнем защиты, соответственно). Минимальное количество незащищенных от кори медработников определялось в группе возрастом от 48 до 57 лет (по 0,9 % отрицательных и сомнительных результатов), а среди медиков старше 57 лет не было выявлено лиц с отсутствием защитных уровней АТ к вирусу кори.

Выводы. Обсуждаются возможные причины преобладания незащищенных от кори медработников в возрастных группах от 18 до 47 лет и отсутствие незащищенных в группе лиц старше 57 лет. Медики являются группой профессионального риска по заболеванию инфекциями (в том числе – корью). В статье аргументируется отсутствие необходимости вакцинации против кори медицинских работников старше 57 лет и рекомендуется вакцинация представителей других возрастных групп только после определения напряженности противокорьевого иммунитета, поскольку более 90 % медработников имеют протективные уровни IgG.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: корь, вакцинация, специфические противокоревые IgG, медицинские работники

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волянский Андрей Юрьевич, заведующий лабораторией иммунореабилитологии «ГУ Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМНУ», д.мед.н., ст. научный сотрудник, ул. Пушкинская, 14, Харьков, Украина, 61057, e-mail: improve@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-6702>

Клыса Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории иммунореабилитологии «ГУ Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМНУ», ул. Пушкинская, 14, Харьков, Украина, 61057, e-mail: improve@ukr.net

Кучма Максим Вячеславович, младший научный сотрудник лаборатории иммунореабилитологии «ГУ Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМНУ», ул. Пушкинская, 14, Харьков, Украина, 61057, e-mail: maxvok1@gmail.com

Карлова Татьяна Александровна, заведующая отделением организации эпидемиологических исследований ГУ «Харьковский областной лабораторный центр МЗУ», Померки, Харьков, Украина, 06070, тел. 0573150413, e-mail: labses.cent.kh@ukr.net

Зверева Наталья Владимировна, заведующий вирусологической лабораторией ГУ «Харьковский областной лабораторный центр МОЗУ», Померки, Харьков, Украина, 06070, e-mail: labses.cent.kh@ukr.net

ВВЕДЕНИЕ

Корь является высококонтагиозной острой вирусной инфекцией, которая (как и натуральная оспа) может быть ликвидирована в масштабе планеты с помощью вакцинации [1]. Теоретическая возможность элиминации кори обусловлена наличием единого серотипа вируса; отсутствием других, кроме человека,

резервуаров вируса в природе; пожизненным иммунитетом после перенесенной инфекции; наличием эффективных вакцин [1, 2]. В допрививочный период корью переболели практически всё детское население (индекс контагиозности – 95–96 %), заболеваемость отмечалась на уровне 1000–2000 случаев кори на 100 тыс. жителей, летальность – от 0,02 до 0,1 % [3, 4]. Так, до введения

иммунизации в США в 1963 г. корью болели от 300 до 400 тысяч человек в год, около 500 заболевших ежегодно погибало. Широкое применение вакцины привело к сокращению случаев кори к концу 20 века в США более чем на 99 % – заболеваемость снизилась в 1000 раз, летальные исходы отмечались раз в несколько лет [5].

В Украине вакцинация против кори началась 50 лет назад (в 1968–1969 гг.) и уже через 20 лет заболеваемость снизилась в 50–100 раз [6]. В 1986 г. в национальный календарь прививок была введена ревакцинация детей в 6 лет [4]. В течение последних 20 лет в Украине отмечают подъемы заболеваемости корью каждые 5–7 лет. С 2008 г. в Украине стал резко снижаться уровень охвата вакцинацией из-за активизации антивакцинальных настроений [6, 4]. В 2015–2016 гг. охват снизился повторно из-за того, что вакцины не завозились в связи с переходом на закупки через международные организации [6]. Таким образом критическая эпидемическая ситуация по кори в Украине формировалась в течение длительного периода в связи с низким охватом плановой вакцинацией детского населения и возникновением большой прослойки восприимчивых к кори лиц во всех возрастных группах. По данным Центра общественного здоровья Минздрава Украины в течение последней вспышки (с лета 2017 г. по июль 2019 г.) корью заболело почти 115 тыс. человек, 39 из которых умерло [7]. Приказом МЗУ № 958 от 23.04.2019 был изменен порядок проведения прививок против кори в очаге: при наличии эпидемических показаний разрешена вакцинация детей в возрасте от 6 месяцев и рекомендована вакцинация взрослых без ограничений по возрасту (если они не болели корью и/или не имеют документального подтверждения введения двух доз вакцины, или имеют отрицательные результаты исследования уровней специфических IgG) [8]. Взрослым лицам для защиты от кори было бы рационально вводить коревую моновакцину. На сегодняшний день в Украине зарегистрированы четыре 3-валентных вакцины производства Бельгии (Приорикс), США (MMRII) и Индии и одна 4-валентная вакцина производства Бельгии (Приорикс – тетра), но ни одна противокоревая моновакцина не имеет регистрации. Нет

никакой необходимости прививать мужчин от краснухи, а женщинам вакцинация от краснухи нужна только при планировании беременности в случае отсутствия протективного уровня АТ. Введение женщинам вакцин, содержащих краснушный компонент, несет высокий риск поствакцинальных реактивных артритов [9]. В вакцинации против паротита нуждаются только незащищенные от этой инфекции взрослые. Рационально перед вакцинацией проводить определение концентраций АТ против вирусов кори, краснухи и паротита для женщин, кори и паротита – для мужчин. Желательно возобновление регистрации моновакцин для вакцинации взрослых.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение напряженности иммунитета против кори у медработников г. Харькова в условиях эпидемического подъема заболеваемости корью в Украине для выявления и вакцинации восприимчивых лиц.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В феврале-марте 2019 г. проведено определение уровней специфических противокоревых IgG в сыворотке крови у 981 медицинского работника в возрасте от 18 до 81 года из 17 лечебно-профилактических учреждений г. Харькова. Концентрацию противокоревых IgG определяли методом ИФА с применением иммуноферментных диагностикумов Ridascreen производства г- Biopharm (Германия) на анализаторе микробиологическом иммуноферментном Lisa Scan EM (Чехия). В соответствии с инструкцией к тест-системе уровни противокоревых IgG 150 мМЕ/мл и менее считали отрицательным результатом, от 151 до 200 мМЕ/мл включительно – сомнительным результатом, выше 200 мМЕ/мл – положительным результатом. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием методов непараметрической статистики с помощью пакета статистических программ Atte Stat 12.0.5, интегрированной в Microsoft Excel 2013. Средние значения концентрации IgG по возрастным группам равны выборочным медианам, так как выборочные распределения не попадают под критерии нормального распределения по оценкам

доверительного критерия Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований выявлено отсутствие защитных концентраций противокоревых IgG у 4,1 % медработников; сомнительные результаты отмечались у 3,8 % обследованных. В возрастной группе старше 57 лет (родились в 1961 г. и раньше) не выявлено лиц с отсутствием защитного уровня противокоревых IgG и только у 1 человека (0,5 %) концентрация АТ сомнительная. Поскольку вакцинация против кори в Украине началась с 1968 г., то все представители этой группы переболели корью и выработали естественный пожизненный иммунитет, который закреплялся при последующих встречах с вирусом. Среди медработников этой группы отмечаются самые высокие средние концентрации противокоревых IgG (2442 ± 436 мМЕ/мл). Эта возрастная группа не нуждается в ревакцинации против кори. У медработников в возрасте от 48 до 57 лет (родились с 1962 г. по 1971 г.) отрицательных и сомнительных результатов выявлено меньше 1 %. Средние уровни противокоревых IgG у этой группы достаточно высокие (1651 ± 255 мМЕ/мл). Большая часть лиц этого возраста переболела корью в детстве, а остальные (рождённые после 1968 г.) были однократно вакцинированы и все неоднократно получали естественную бустерную иммунизацию в течение жизни во время подъемов заболеваемости корью. Эта возрастная группа, по нашему мнению, также не нуждается в ревакцинации против кори, но рекомендовано проверить уровень защиты, чтобы выявить единичных восприимчивых людей. У медработников в возрасте от 38 до 47 лет (родились с 1972 г. по 1981 г.) отмечалось 6,1 % отрицательных и 5,1 % сомнительных результатов напряженности противокорьевого иммунитета. Большая часть этой группы вакцинирована однократно (в тот период,

когда вакцинация в СССР проводилась моновакциной), а рождённые после 1979 г. вакцинированы дважды. Средняя концентрация противокоревых IgG у них высокая (1070 ± 181 мМЕ/мл), но ниже, чем у старших возрастных групп. Известно, что вакцинация вызывает менее напряжённый иммунный ответ, чем перенесённая инфекция. Медработники этой возрастной категории, по нашему мнению, нуждаются в обязательном скрининге по уровню АТ восприимчивых к кори лиц и их вакцинации. У медработников в возрасте от 28 до 37 лет (родились с 1982 г. по 1991 г.) выявлено около 6,9 % отрицательных и столько же сомнительных результатов. Лица этой возрастной группы должны были быть уже 2 раза планово привиты против кори, соответственно календарю вакцинации Украины. Уровни противокоревых IgG у представителей этой группы тоже довольно высокие (911 ± 241 мМЕ/мл). Медработников этой возрастной группы также необходимо обследовать для определения уровней противокоревых IgG и ревакцинировать тех, у кого отсутствуют защитные концентрации АТ. Наибольшее количество незащищённых от кори медиков выявлено в возрастной группе от 18 до 27 лет (родились с 1992 г. по 2001 г.): у 9,6 % были отрицательные и у 7,7 % – сомнительные результаты напряженности противокорьевого иммунитета. По нашему мнению, это связано с недостаточным охватом вакцинацией против кори детей в Украине в течение длительного периода времени, а также меньшим количеством естественных повторных контактов с вирусом кори (усиливающих напряженность иммунитета) лиц этого возраста, чем представителей старших возрастных групп. Средняя концентрация противокоревых IgG у этой группы была самая низкая. Лиц этой возрастной группы необходимо полностью обследовать для определения уровней противокоревых IgG, так как среди них наибольшее количество восприимчивых к кори (табл.).

Таблица

**Уровни специфических противокоревых IgG у медработников г. Харькова
за февраль – март 2019 г.**

Возрастные группы	Кол-во человек	Средний уровень IgG (мМЕ/мл)	Напряженность иммунного ответа					
			Отрицательный		Сомнительный		Положительный	
			n	%	n	%	n	%
18–27 лет	78	721 ± 170**	7	9,0 ± 3,2*	6	7,7 ± 3,0*	65	83,3 ± 4,2*
28–37 лет	188	911 ± 241**	13	6,9 ± 1,8*	13	6,9 ± 1,8*	162	86,2 ± 2,5*
38–47 лет	295	1070 ± 181**	18	6,1 ± 1,4*	15	5,1 ± 3*	262	88,8 ± 1,8*
48–57 лет	235	1651 ± 255**	2	0,9 ± 0,6*	2	0,9 ± 0,6*	231	98,2 ± 0,8*
58 лет и старше	185	2442 ± 436**	0	0,0	1	0,5 ± 0,5*	184	99,5 ± 0,5*
Всего	981	1357 ± 147**	40	4,1 ± 0,6*	37	3,8 ± 0,6*	904	92,1 ± 0,9*

Примечание: * стандартная ошибка для доли – < 0,05;

** доверительный интервал для медианы – < 0,05

Наиболее часто во всех возрастных группах медработников выявляются концентрации противокоревых IgG от 500 до 1000 мМЕ/мл (рис.).

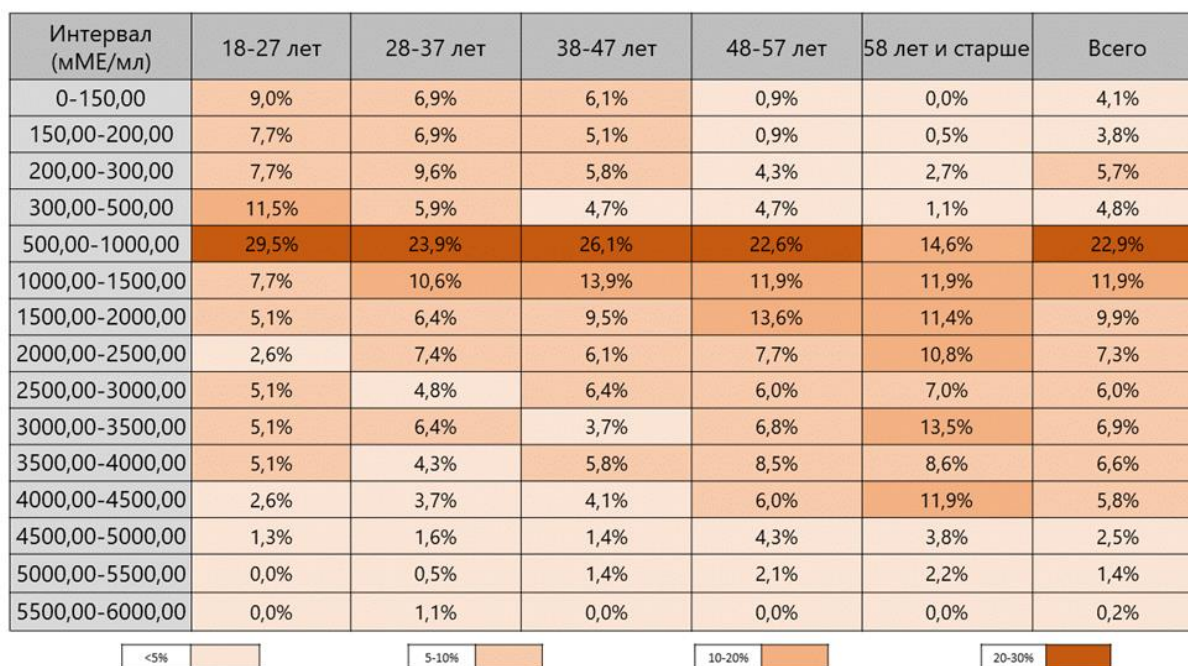


Рис. Разброс уровней специфических противокоревых IgG в разных возрастных группах у медработников г. Харькова за февраль 2019 г.

Высокие уровни противокоревых АТ (от 4000 до 4500 мМЕ/мл) у медиков старше 57 лет встречаются в 4,6 раза чаще, чем в младшей возрастной группе. Для того, чтобы вакцинация была эффективной, вакцинный вирус должен попасть в лимфоидную ткань и определённое время вегетировать в организме, чтоб усилить гуморальный и клеточный иммунитет.

Вакцинация лиц с высокими уровнями противокоревых IgG не имеет смысла, так как она вызовет нейтрализацию антигенов вакцинного вируса антителами. Кроме этого, возможно проявление побочного действия комплексной вакцины и вакцинация лиц, которые в ней не нуждаются, несёт дополнительные риски и не оправдана. Поэтому мы рекомендуем всем

медработником определять уровень противокоревых IgG перед вакцинацией.

ВЫВОДЫ

1. У 4,1 % из 981 обследованного медработников г. Харькова выявлено отсутствие протективных концентраций противокоревых IgG; сомнительные результаты отмечались у 3,8 %.

2. В возрастной группе старше 57 лет не выявлено медработников с отсутствием защитного уровня противокоревых IgG и только у 0,5 % выявлена низкая защитная концентрация антител (150–200 мМЕ/мл). Эта группа не нуждается ни в ревакцинации против кори, ни в определении напряженности противокорьевого иммунитета.

3. Наибольшее количество незащищенных от кори медработников выявлено в возрастной группе от 18 до 27 лет. Это может быть связано как с низким охватом плановыми прививками, так и постепенным снижением концентраций поствакцинальных антител.

4. Всем медикам, которые родились в 1961 г. и позже нужно определять концентрации противокоревых IgG. Восприимчивых к кори необходимо ревакцинировать вне зависимости от количества доз полученных ранее. Через полтора месяца желательно провести контроль напряженности иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Caren G. Solomon. Measles / Caren G. Solomon, Peter M. Strebel, Walter A. Orenstein // *The new England Journal of Medicine*. – 2019. – 381 (4). – P. 349–357
2. Самойлович Е. О. Надзор за корью в Республике Беларусь: подготовка к верификации элиминации инфекции / Самойлович Е. О. // *Медицинский журнал*. – 2014. – № 2. – С. 94–99.
3. WHO: New measles surveillance data for 2019. [electronic resource]. Access to resource: www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/
4. Чумаченко Т. О. Вплив вакцинопрофілактики кору на епідемічну ситуацію в світі та Україні / Чумаченко Т. О., Емец М. А. // *Профілактична медицина*. – 2013. – № 1–2 (20). – С. 30–35.
5. Lee A. International importations of measles virus into the United States during the post-elimination era, 2001–2016. / Lee A., Clemmons N., Patel M., Gastanaduy P. // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – № 219. – P. 1616–1623.
6. Задорожная В. И. Корь в Украине: необъявленная эпидемия / Задорожная В. И., Голубовская О. А. // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2019. – № 2. – Т. 8. – С. 150–157.
7. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Оперативні дані щодо захворюваності на кір [electronic resource]. Access to resource: <https://phs.org.ua>
8. Наказ МОЗ України від 23.04.2019 № 958 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні» [electronic resource]. Access to resource: <https://Zakon.Rada.Gov.ua/go/z0442-19>
9. А. П. Топтыгина. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой / А. П. Топтыгина, М. А. Смердова, М. А. Наумова, Н. П. Владимирова, Т. А. Мамаева // *Инфекция и иммунитет*. – 2018. – № 3, Т. 8. – С. 341–348.

REFERENCES

1. Caren, G. Solomon., Peter, M. Strebel., Walter, A. Orenstein. (2019). Measles. *The new England Journal of Medicine*, 381(4), 349–357.
2. Samoilovich, E. O. (2014). Measles surveillance in Belarus: background for verification of infection elimination. *Medical Journal*, № 2, 94–99 [in Russian].
3. WHO: *New measles surveillance data for 2019*. [electronic resource]. Access to resource: www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/
4. Chumachenko, T. O., Emets, M. A. (2013). Influence of measles vaccination on epidemic situation in the world and Ukraine. *Preventive medicine*, № 1–2 (20), 30–35 [in Ukrainian].
5. Lee, A., Clemmons, N., Patel, M., Gastanaduy, P. (2019). International importations of measles virus into the United States during the post-elimination era, 2001–2016. *The Journal of Infectious Diseases*, № 219, 1616–1623.
6. Zadorozhnaya, V. I., Golubovskaya, O. A. (2019). Measles in Ukraine: an Undeclared Epidemic. *Clinical infectology and parasitology*, № 2, volume 8, 150–157 [in Russian].

7. Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. *Effective data on measles incidence* [electronic resource]. Access to resource: <https://phs.org.ua>
8. Ministry of Health of Ukraine Order № 958 of 23.04.2019 «*On Amendments to the Calendar of Preventive Vaccinations in Ukraine*» [electronic resource]. Access to resource: <https://Zakon.Rada.Gov.ua/go/z0442-19>
9. Toptygina, A. P., Smerdova, M. A., Naumova, M. A., Vladimirova, N. P., Mamaeva, T. A. (2018). Influence of population immunity peculiarities on the structure of measles and rubella prevalence. *Russian Journal of Infection and Immunity*, № 3, vol. 8, 341–348 [in Russian].

ОЦІНКА НАПРУЖЕНОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КОРУ У МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ м. ХАРКОВА

Волянський А. Ю., Клиса А. О., Кучма М. В., Карлова Т. О., Зверева Н. В.

Мета. Визначити напруженості імунітету проти кору у медпрацівників м. Харкова для виявлення і вакцинації сприйнятливих осіб.

Матеріали та методи. Досліджено методом ІФА рівні специфічних протикорових IgG в сироватці крові у медичних працівників.

Результати. Виявлено, що найбільша кількість сприйнятливих до кору осіб відзначається у віковій групі від 18 до 27 років (9 % – не мають захисного рівня антитіл (АТ); у 7,7 % – сумнівний рівень захисту). У вікових групах від 28 до 37 років і від 38 до 47 років також виявлено досить велику кількість сприйнятливих до кору медпрацівників (6,9 % і 6,1 % – з відсутністю захисного рівня АТ і 6,9 % і 5,1 % – з сумнівним рівнем захисту, відповідно). Мінімальна кількість незахищених від кору медпрацівників визначалася в групі віком від 48 до 57 років (по 0,9 % негативних і сумнівних результатів), а серед медиків старше 57 років не було виявлено осіб з відсутністю захисних рівнів АТ до вірусу кору.

Висновки. Обговорюються можливі причини переважання незахищених від кору медпрацівників в вікових групах від 18 до 47 років і відсутність незахищених в групі осіб старше 57 років. Медики є групою професійного ризику по захворюванню інфекціями (в тому числі – на кір). У статті аргументується відсутність необхідності вакцинації проти кору медичних працівників старше 57 років і рекомендується вакцинація представників інших вікових груп тільки після визначення напруженості протикорового імунітету, оскільки більше 90 % медпрацівників мають протективні рівні IgG.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кір, специфічні протикорові IgG, вакцинація, медичні працівники

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Волянський Андрій Юрійович, завідувач лабораторії імунореабілітології «ДУ інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМНУ», д. мед. н., ст. наук. співр. вул. Пушкінська, 14, Харків, Україна, 61057, e-mail: improve@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-6702>

Клиса Альона Олександрівна, молодший науковий співробітник лабораторії імунореабілітології «ДУ інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМНУ», вул. Пушкінська, 14, Харків, Україна, 61057, e-mail: improve@ukr.net

Кучма Максим В'ячеславович, молодший науковий співробітник лабораторії імунореабілітології «ДУ інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМНУ», вул. Пушкінська, 14, Харків, Україна, 61057, e-mail: maxvok1@gmail.com

Карлова Тетяна Олександрівна, завідувач відділення організації епідеміологічних досліджень ДУ «Харківський обласний лабораторний центр МОЗУ», Помірки, Харків, Україна, 06070, e-mail: labses.cent.kh@ukr.net

Зверева Наталія Володимирівна, завідувач вірусологічної лабораторії ДУ «Харківський обласний лабораторний центр МОЗУ», Помірки, Харків, Україна, 06070, e-mail: labses.cent.kh@ukr.net

EVALUATION OF AN IMMUNITY STATUS AGAINST MEASLES OF MEDICAL STAFF IN KHARKIV CITY

Volynskiy A. Y., Klisa A. O., Kuchma M. V., Karlova T. O., Zvereva N. V.

Objectives. The purpose of this article was to determine the intensity of immunity against measles among health workers in Kharkov to identify and vaccinate susceptible individuals.

Materials and methods. ELISA levels of specific measles IgG in blood serum of health workers were studied.

Results. It was shown that the largest number of measles-susceptible individuals is observed in the age group of 18 to 27 years (9 % do not have a protective level of antibodies (AT); 7.7 % have a dubious level of protection). In the age groups from 28 to 37 years old and from 38 to 47 years old, a rather large number of measles-sensitive health workers was also detected (6.9 % and 6.1 % – with the absence of a protective level of AT and 6.9 % and 5.1 % – with a dubious level of protection, respectively). The minimum number of measles-unprotected health workers was determined in the group aged 48 to 57 years (0.9 % of negative and doubtful results), and among physicians older than 57 years, there were no individuals with a lack of protective levels of antibodies to measles virus.

Conclusions. Possible reasons for the prevalence of measles-unprotected health workers in the age groups from 18 to 47 years and the absence of unprotected people in the group of people over 57 are discussed. Doctors are a professional risk group for contracting infections (including measles). The article argues that there is no need for vaccination against measles for medical workers over 57 years old and vaccination of representatives of other age groups is recommended only after determining the strength of measles immunity, since more than 90 % of medical workers have protective levels of IgG.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: measles, specific anti-measles IgG antibodies, vaccination, health workers

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Volyanskiy Andrii Y., Doctor of Science, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Immunorehabilitation «Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 14, Pushkinska Street, Kharkiv, Ukraine, 61057, e-mail: improf@ukr.net, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-6702>

Klisa Alyona O., Junior science specialist of the laboratory of immunorehabilitation «Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 14, Pushkinska Street, Kharkiv, Ukraine, 61057, e-mail: improf@ukr.net

Kuchma Maxim V., Junior science specialist of the laboratory of immunorehabilitation «Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 14, Pushkinska Street, Kharkiv, Ukraine, 61057, e-mail: maxvok1@gmail.com

Karlova Tetiana O., Head of the Organizing Department of the Epidemiological Assessment «Kharkiv Regional Laboratory Center», Pomerki, Kharkiv, Ukraine, 06070, e-mail: labses.cent.kh@ukr.net

Zvereva Natalia V., Head of virological laboratory «Kharkiv Regional Laboratory Center», Pomerki, Kharkiv, Ukraine, 06070, e-mail: labses.cent.kh@ukr.net

Review

УДК: 616.12-007-053.1+616-053.31

DOI: [10.26565/2313-6693-2019-38-10](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-10)**ВРОДЖЕНІ ВАДИ СЕРЦЯ СЕРЕД НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ:
ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)*****Шаргородська Є. Б.***

Вроджені вади серця (ВВС) – це гетерогенна група захворювань, які трапляються ізольовано або входять до складу множинних вроджених вад розвитку (МВВР), моногенних синдромів або хромосомних патологій. Причиною від 6 до 36 % випадків ВВС є хромосомна патологія та зумовлені нею синдроми. Моногенна етіологія доведена у близько 8% випадків, а основна частка – близько 90 % ВВС є результатом несприятливого поєднання генетичної схильності та дії зовнішніх чинників.

Серед причин ранньої неонатальної дитячої смертності домінують несумісні з життям вроджені вади розвитку: практично 26 % випадків перинатальної і неонатальної смертності пов'язують з вродженою патологією дитини. Вади серця складають 30 % серед усіх вроджених вад. Вони займають перше місце серед захворювань, що призводять до перинатальної смертності та ранньої інвалідації населення.

Світова статистика показує, що частота вроджених вад серця у світі складає 9 на 1000 новонароджених, в Європі – 8/1000, що в 4 рази частіше, ніж дефекти невральної трубки та в 6 разів вище ніж хромосомні аномалії. В Україні щороку народжується близько 5 тисяч дітей з ВВС, а загальна кількість тих дітей, що стоять на диспансерному обліку, сягає понад 45000 осіб.

Знання про поширеність вроджених вад серця в регіоні необхідні для розробки нових інформативних маркерів ризику вродженої патології системи кровообігу для жінок репродуктивного віку. Дані про частоту вродженої патології серця у вагітних жінок та новонароджених дітей в регіоні дозволять сформуванню бази даних для наступних досліджень, що сприятиме своєчасному виявленню вагітних жінок групи ризику. Це дозволить покращити прогноз вагітності, знизити рівень перинатальної патології, що буде мати вагомий медико-соціальний ефект. Отримані дані дозволять створити передумови для вдосконалення підходів до визначення груп ризику перинатальної патології, вдосконаленню спеціалізованої допомоги вагітним з ризиком вродженої патології серця у плода.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вроджені вади серця, новонароджені діти

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Шаргородська Євгенія Борисівна, молодший науковий співробітник, дисертант відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна, 79008, e-mail: Gendocor86@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-4765>.

Дослідження генетико-демографічних процесів, проведені впродовж останніх років, засвідчили, що соціально обумовлена демографічна криза, яка спостерігається в Україні, значно поглиблюється за рахунок репродуктивних втрат. Це проявляється у підвищенні частоти втрачених вагітностей та народженні нащадків з вродженою та спадковою патологією, що веде до ранньої інвалідації [12, 24, 34]. Проблеми материнства і дитинства є першочерговими у вирішеннях основних Державних програм, присвячених охороні здоров'я України. В Україні показники перинатальної і дитячої

смертності перевищують дані Європейських країн [11, 40].

Серед причин ранньої неонатальної дитячої смертності домінують несумісні з життям вроджені вади розвитку (ВВР): практично 26 % випадків перинатальної і неонатальної смертності пов'язують з природженою патологією дитини [2, 4, 18, 20]. Вади серця складають 30 % серед усіх вроджених вад, за даними ВООЗ. Вони займають перше місце серед захворювань, що призводять до перинатальної смертності та ранньої інвалідації населення [87, 93].

Вроджені вади серця – це гетерогенна група захворювань, які трапляються

ізолювано або входять до складу множинних вроджених вад розвитку (МВВР), моногенних синдромів або хромосомних патологій. Причиною від 6 до 36 % випадків ВВС є хромосомна патологія та зумовлені нею синдроми. Моногенна етіологія доведена у близько 8 % випадків, а основна частка – близько 90 % ВВС є результатом несприятливого поєднання генетичної схильності та дії зовнішніх чинників [23]. Проте, лише у 21,8 % випадків вченим вдається визначити етіологічний чинник виникнення ВВС у дитини [68].

Враховуючи високу поширеність даної патології, у всьому світі проводяться численні дослідження по вивченню етіопатогенетичних чинників її виникнення. Так, Miller A. зі співавт. (2011) показали залежність частоти ВВС від віку матері в урбанізованому регіоні США [78].

Серед чинників зовнішнього середовища доведена роль хламідійної інфекції, паління, артеріальної гіпертензії під час вагітності. Проте, чинником підвищеного ризику ВВС у плода може бути прийом гіпотензивних засобів та деяких інших ліків матір'ю [45,73].

Світова статистика показує, що частота вроджених вад серця (ВВС) у світі складає 9 на 1000 новонароджених, в Європі – 8/1000, що в 4 рази частіше, ніж дефекти нервової трубки та в 6 разів вище, ніж хромосомні аномалії [52,76].

У США, Японії, Швеції, Росії щорічно народжується в середньому 0,7–0,8 % дітей з ВВС. За даними рандомізованих досліджень, проведених в США і Великобританії, до кінця 1 року життя гинуть більше 70 % дітей, в перші тижні життя – 20 %, в перший місяць – до 27 %. У Північній Америці вроджена патологія серця є причиною смерті у 37 % немовлят, в Західній Європі: у Франції – 16,5 %, у Німеччині – поширеність ВВС 107,6 на 10000 дітей, що народилися живими, а в Китаї поширеність великих і незначних ВВС складала 26,1 і 49,8 на 10000 живих немовлят відповідно [62, 75, 78, 79]. Дослідники Данії також у своїх роботах вивчали поширеність ВВС серед населення регіону [96].

Поширеність, епідеміологію та структуру ВВС досліджували в різних регіонах Росії ряд авторів [9, 15, 21, 22, 33, 39]. Середній рівень перинатального виявлення ВВС в

Європі становить 19–48 %, у спеціалізованих центрах – 95 %. У Росії середній рівень діагностики ВВС до народження дитини становить всього 17,9 %, в перинатальних і кардіологічних центрах – наближається до світових стандартів [9].

Науковці Азербайджану при вивченні частоти ВВС серед новонароджених у своїх працях показали, що серед всіх ВВР на ВВС припадало 28,1 %. За період з 2000 року по 2011 рік відзначались тенденції до збільшення народження дітей з ВВС від 21,7 % до 38,9 %. При розрахунку частотивипадків ВВС на 1000 дітей, що народились живими, було від 7,6 випадків до 21,6 ВВС [42].

У розвинених країнах спостерігається тенденція до зростання частоти ВВС. Збільшення цього показника обумовлено, ймовірно, застосуванням більш досконалих методів функціональної діагностики та підвищенням рівня кваліфікації фахівців [6, 17, 39, 51, 86].

Щорічно в Україні народжується більше 5,5 тисяч дітей із вродженими вадами серця (ВВС) та магістральних судин, більшість із яких потребує кардіохірургічної допомоги [46, 48]. У структурі вроджених аномалій у дітей 23,8 % складають вроджені аномалії системи кровообігу, темп зростання яких у порівнянні з 2010 роком складає майже 3,5 %. Змінюється і структура ВВС у напрямку збільшення питомої ваги більш важких клінічних та поєднаних форм вроджених вад серця [30, 40]. Зараз в Україні у цілому нараховується 60360 дітей з ВВС – 7,95 на 1000 дітей, що складає 7,95 випадків на 1000 дітей (у 2013 році – 66 984 або 8,38 на 1000 дітей) [37, 38, 51].

У Львівському регіоні науковці вивчали частоту та структуру ВВС на основі дослідження патолого-анатомічних протоколів [48].

Вроджена патологія системи кровообігу включає велику і різномірну групу захворювань, в яку входять як відносно легкі форми, так і стани, несумісні з життям дитини. Значна кількість дітей при несумісних з життям вадах гине протягом першого року життя (до 70–90 %), а решта з них протягом першого місяця. Після першого року життя смертність різко знижується, і в період від 1 року до 15 років гинуть не більше 5 % дітей [6, 7, 25, 30].

Високий відсоток дітей з ВВС серед вроджених аномалій в структурі неонатальної та малюкової смертності (до 25 % серед новонароджених та до 50 % серед немовлят) підтверджує значний вплив серцевої патології на виживання дітей в ранньому постнатальному періоді [23, 50].

Важливе значення має також тип вродженої вади серця, яка може виникати ізольовано або в поєднанні з іншими вадами розвитку. Класифікація ВВС представляє чималу складність, за рахунок їх чисельності (понад 200), а також часто, пов'язана з поєднаним характером патології [25, 40]. Все ж при всьому розмаїтті цих аномалій, порушення гемодинаміки відбувається, в основному, внаслідок двох факторів (або їх поєднання): наявності перешкоди на нормальному шляху кровотоку та зміни нормального напрямку руху крові (так зване шунтування або скидання крові) [23, 24].

Клінічні прояви і перебіг захворювання визначаються видом вади, характером гемодинамічних порушень і термінами появи декомпенсації кровообігу [14].

Досить великим (понад 40) є нозологічний спектр вроджених вад серця, хоча найбільш поширеними є вади так званої «великої шістки». Основну масу (80 %) складають 6 вад: а) дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП); б) дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП); в) відкрита артеріальна протока (ВАП); г) коарктація аорти (КА); д) стеноз аорти (СА); е) транспозиція магістральних судин (ТМС); ж) тетрада Фалло (ТФ). Сюди можна додати вільну групу стенозу і атрезії легеневої артерії. [5, 11, 14, 25, 76, 79, 90]. Діагноз природжених вад нелегкий, але, як очевидно, з урахуванням клінічних проявів, можливий вже до кінця першого року життя. Його своєчасність визначає характер і ефективність лікування, а отже, і тривалість життя [14, 18].

Важливим чинником є термін діагностики ВВС (пренатальної чи постнатальної), і відповідно вжиті адекватні заходи [43, 44, 58, 65, 67]. За даними Лазоришинець В.В. та співавт., понад 2 % дітей народжуються з різними вадами розвитку, з яких 25 % – вроджені вади серця. Складність становить той факт, що близько 50 % серцевих аномалій припадає на складні вади серця, такі як транспозиція магістральних артерій (ТМА), єдиний

шлуночок серця (ЄШС), атрезія легеневої артерії (АЛА), синдром гіпоплазії лівого серця (СГЛС) і т. д., при яких надання спеціалізованої медичної допомоги необхідно в перші дні, місяці, а часом і години життя дитини [30]. Наприклад, Богута Л. Ю. з співавт. (2013) повідомляє, що серед дітей, які народжуються із серцевими аномаліями, 14 % помирають в перший тиждень життя, 25 % – протягом першого місяця, близько 40 % – не доживають до 1-го року [8].

У світовій практиці число операцій у новонароджених з ВВС у даний час становить від 40 до 90 %. Надання кардіохірургічної допомоги новонародженим і дітям першого року життя з ВВС в країнах Європи та США має початок з 1960-х рр. в Україні – з 1990-х рр. [70, 71, 72, 82, 94].

Отже вчасна діагностика ВВС є особливо актуальною. Вченими проведено ряд досліджень, які вивчали можливості діагностики критичних ВВС, труднощі їх пренатальної діагностики та помилок при УЗД [33, 43, 64, 95].

Дослідники різних країн світу єдині в думці, що ВВС представляють важливу медичну та соціальну проблему, у зв'язку з несприятливим прогнозом щодо розвитку та загроз життя дитини, тому, перш за все, необхідно з'ясувати фактори ризику формування ВВС. Актуальність даної проблеми сприяла прийняттю ВООЗ ще в 2010 році резолюції, щодо розробки первинної профілактики вад розвитку дітей, адже проблема полягає не тільки в ранній діагностиці та своєчасній корекції ВВР, а і у виявленні тих причин, внаслідок котрих вони виникають. Це є важливим питанням для прогнозування майбутнього потомства у родин, в яких народилися діти з вродженою патологією. [11, 19, 45, 88]. Пріоритетом для них є медико-генетичне консультування та моніторинг патології серця.

Спостереження за станом здоров'я плода є складним і далеко не вирішеним питанням, як з медичних і з технічних аспектів, так і з етичних міркувань [26, 83, 99].

Незважаючи на розвиток нових методів діагностики в перинатології, досі не існує єдиної думки щодо причин виникнення вроджених вад розвитку, а саме ВВР системи кровообігу [54, 89, 97].

І, лише у 21,8 % випадків вченим вдається визначити етіологічний чинник виникнення ВВС у дитини [23].

Численними дослідженнями доведено, що токсичні впливи під час внутрішньо-утробного й неонатального періодів викликають порушення адаптивних механізмів, патологічні зміни в постнатальному морфогенезі, впливають на частоту мутацій, ризик розвитку патології та стан здоров'я в подальшому житті [28, 62].

Саме на роль шкідливих чинників наголошував у своїй публікації Антипкін Ю.Г., (2018) [2].

На основі багатьох досліджень підтверджена загальна думка, що найбільш небезпечними для розвитку ВВС є перші 3–4 тижні вагітності. При дії тератогенного фактора в цей проміжок найбільш вірогідний розвиток важкої або поєднаної вродженої вади серця. Проте, не виключена можливість менш комплексного ураження серця чи деяких його структур на будь-якому етапі вагітності [55].

Також встановлено, що ВВС характеризуються аномаліями розвитку серця і магістральних судин в результаті порушення ембріогенезу в період 2–8 тижнів вагітності на тлі спадкової (полігенною) схильності під впливом несприятливих факторів зовнішнього (віруси, токсичні речовини) і внутрішнього (продукти зміненого обміну речовин) середовища [84].

Особливості перебігу гестаційного процесу і його результатів значною мірою визначаються станом материнського організму, який залежить відстану репродуктивної функції [20].

Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ) розроблено «Стратегію ризику», направлену на виявлення причин різних ускладнень вагітності і пологів, а також на пошук шляхів підвищення ефективності охорони материнства і дитинства.

Проблеми перинатальної патології є найактуальнішими у вирішенні основних Державних програм, присвячених охороні здоров'я України [16].

Серед причин підвищеного рівня перинатальної і дитячої смертності виділяють зміну структури внутрішньо-утробних порушень плода [27].

Особливої уваги заслуговують вроджені вади серця – це гетерогенна група

захворювань, які трапляються ізольовано або входять до складу множинних вроджених вад розвитку (МВВР). Частота їх складає 30 % за даними ВООЗ, серед усіх вроджених вад [35].

Доведено роль змін різних функціональних систем та нейрогуморальних механізмів їх регуляції і гомеостазу в організмі вагітної жінки (гіпоксія, ацидоз, метаболічні зрушення, порушення центральної і регіональної гемодинаміки, гормонального і електролітного балансу) серед вагомих чинників виникненні патології плода і новонародженого [94].

Встановлено, що факторами ризику народження дитини з ВВС є вік матері, ендокринні порушення у подружжя, токсикози в І триместрі та загрози переривання вагітності, мертвонародження в анамнезі, наявність інших дітей з вродженими вадами розвитку, прийом жінкою ендокринних препаратів для збереження вагітності та ін. [49, 56, 98].

До причин розвитку даної патології також відносять: генетичний фактор; внутрішньоутробну інфекцію; вік батьків (мати старше 35 років, батько – старше 50 років); екологічний фактор (радіація, мутагенні речовини, забруднення ґрунту і води); токсичні впливи (важкі метали, алкоголь, кислоти та спирти, контакт з лакофарбовими матеріалами); прийом деяких лікарських препаратів (антибіотики, барбітурати, наркотичні анальгетики, гормональні контрацептиви, препарати літію, хінін, папаверин та інші); захворювання матері (важкий токсикоз під час вагітності, цукровий діабет, порушення обміну речовин, краснуха та інші) [25, 36].

Беззаперечним є той факт, що вроджені вади серця часто пов'язані з хромосомними аномаліями, які виявляються при каріотипуванні більш ніж у 1/3 хворих з вродженими вадами серця [85]. Найчастіше виявляють трисомії по хромосомам 21, 18 і 13, проте існує близько двадцяти спадкових синдромів, які часто супроводжуються вродженими вадами серця [80,83].

Моногенна етіологія доведена у близько 8 % випадків, а основна частка – близько 90 % ВВС є результатом несприятливого поєднання генетичної схильності та дії зовнішніх чинників [47].

Здоров'я відіграє провідну роль у відтворенні людського капіталу. З огляду на катастрофічно низький рівень основних демографічних показників України, збереження здоров'я населення стає вельми актуальною проблемою [47]. Ця проблема є досить актуальною, оскільки йдеться про майбутні покоління. Особливе занепокоєння викликає стан здоров'я новонароджених дітей, що є невід'ємною складовою здоров'я нації в цілому та має стратегічне значення для забезпечення сталого розвитку суспільства [37].

Зростання числа пренатальних втрат внаслідок аномалій внутрішньоутробного розвитку плода є актуальною проблемою сучасної медицини. Щорічно в Україні з'являється на світ 20–25 тисяч новонароджених з ВВС: на кожну тисячу немовлят припадає від 5 до 10 хворих з вродженою патологією серця і великих судин [20].

До груп ризику по можливості розвитку ВВС відносяться діти: з генетичними захворюваннями та синдромом Дауна; недоношені; з іншими вадами розвитку (тобто з порушеннями функціонування і структури інших органів) [83]

При вивченні факторів ризику виникнення ВВС інші дослідники у своїх роботах показали, що провідними з них можна вважати анемію (48,5 %), хронічну фетоплацентарну недостатність (38 %), загрозу переривання вагітності (32,7 %), токсикоз першої половини вагітності (22,3 %) [32].

А у роботі Шабалдин А. В. з співавт. (2018) показано, що спорадичні вражаючі вади серця асоціюються з жіночими соціальними факторами, такими як низький соціальний статус і рівень освіти, табакокуріння, алкоголізм, а також забруднене зовнішнє середовище [53].

Дослідники з Китаю основними факторами ризику виникнення ВВС вважають материнські екологічні фактори (контакт з хімічними речовинами, пасивне куріння, батьківське куріння, проживання в нещодавно відремонтованих кімнатах, житлова близькість до транспорту, контакт з домашніми тваринами) і перинатальні захворювання матері та застосування медикаментів протягом першого триместру [99]. Цю думку розділяють і інші дослідники [61, 73]. Вченими також проводились

когортні дослідження факторів ризику ВВС, і в своїх публікаціях вони важливу роль відводять загальному економічному та освітньому рівню країни, що мають значний вплив на категорії, пов'язані з досягненням матеріального рівня, освіти, сімейного доходу та материнського професійного престижу [60, 79].

Екстрагенітальна патологія вагітних розглядається як одна з найбільших проблем сучасного акушерства і перинатології, що зумовлено її високою частотою протягом останніх 10 років та високим ризиком ускладнень для матері і плоду. У 76 % жінок дитородного віку під час вагітності виникають загострення хронічних соматичних захворювань [36]. У жінок з екстрагенітальною патологією відзначається більш висока частота ускладнень вагітності [10, 41]. Ускладнення з боку соматичного, генетичного, репродуктивного анамнезу у жінок можуть бути факторами ризику виникнення ВВС. Таке підтвердження знаходимо у даних Ластівка І. В. з співавт. [31].

Ряд дослідників наголошують, що ризик розвитку ВВР зростає з віком вагітної жінки [63, 69].

Останнім часом наголошується про збільшення частоти ВВР у потомстві серед жінок, які лікувалися з приводу різних форм безпліддя [26, 54]. Численні дослідження доводять, що генетична складова відіграє фундаментальну роль у виникненні ВВР серцево-судинної системи та стверджують про полігенне підґрунтя даної патології.

Ефективне зниження перинатальних втрат вимагає ґрунтовного аналізу та систематизації факторів перебігу вагітності і методу розродження, що дозволить вдосконалити принципи спостереження за даним контингентом жінок [1].

В основі раннього виявлення будь-якої вродженої вади розвитку лежить добре організований скринінг вагітних жінок. У багатьох країнах світу ехокардіографія плода є рутинним методом дослідження для всіх вагітних. Однак, досвід зарубіжних колег показує, що навіть при грубих серцевих аномаліях, підозра на ваду серця виникає лише у половині випадків. Середній – рівень виявлення ВВС у Західній Європі становить 19–49 %, у Східній – 8 %. Це пов'язано з низькою кваліфікацією лікарів в області фетальної кардіології та недостатнім

охватом вагітних жінок систематичним ультразвуковим дослідженням [80].

Незважаючи на успіхи діагностики, частина природжених аномалій розвитку системи кровообігу не може бути виявлена внутрішньоутробно за допомогою стандартних методів скринінгу, тому що маніфестація цих синдромів відбувається у пізніх термінах гестації або в постнатальному періоді. Необхідним є удосконалення знань про нормальний та патологічний стан здоров'я новонароджених дітей з ВВС, що допоможе вдосконалити діагностичні та лікувальні заходи [3].

Дослідники у своїх роботах підкреслюють, що рання діагностика ВВС – це значний резерв зниження дитячої захворюваності, інвалідності та смертності [3].

Не так давно у літературі з'явилися публікації про роль фолієвої кислоти, як можливого ефективного засобу запобігання вроджених вад серця, що може бути важливим клінічним і громадським досягненням охорони здоров'я [74, 81].

Але суттєву роль дослідники відводять знанням про профілактичну роль фолієвої кислоти і наголошують, що при відсутності поінформованості населення, особливо жінок репродуктивного віку, досягти впливу на основні перинатальні показники в плані зменшення народження дітей з ВВР буде складно [81].

Серед аномалій розвитку плода найпоширенішими є вади серця, дефекти нервової трубки і хромосомні захворювання. Приблизно в половині випадків патогенез вроджених відхилень невідомий, проте існують доведені фактори ризику [13, 91]. До них відносяться генетична схильність, інфекційні захворювання матері, прийом лікарських препаратів.

Як показує досвід країн Європи, до 70 % вроджених вад розвитку можна запобігти або ж максимально нівелювати їх негативний ефект [5].

Найбільш ефективним і дієвим методом фахівці називають прегравідарну підготовку, тобто завчасне планування вагітності, оскільки будь-якому захворюванню набагато простіше і легше, як з фізичної, так і з психологічної точки зору, запобігти, ніж вилікувати. Саме тому базовим, основним і найважливішим інструментом боротьби з

вродженими вадами розвитку вважається прегравідарна підготовка і профілактика [75].

У той же час відомо, що в Україні відсоток дітей з вродженими аномаліями розвитку в п'ять разів більше, ніж в Європі [12].

Фахівці пов'язують цю статистику з тим, що більшість жінок приділяє недостатньо уваги грамотному плануванню зачаття або не роблять вірні кроки в цьому напрямку.

Чільна роль у профілактиці виникнення вроджених вад розвитку у плода належить фолієвій кислоті (ФК). Вона необхідна для ділення клітин, росту і розвитку всіх органів і тканин, нормального розвитку зародка, процесів кровотворення [100].

За клінічною ефективністю і за рівнем затрат найбільш обґрунтованої профілактики вроджених вад розвитку плода можна досягти за допомогою прийому мультивітамінних комплексів із вмістом фолієвої кислоти [66].

З огляду на загальну популярність препарату, фолієва кислота профілактує дефекти невральної трубки. Це відкриття було зроблено не так вже й давно – в 1989–1991 роках. У 1984 році під керівництвом проф. Андре Цайцеля (А. Czeizel), керівника д-ра Верецького, була організована Угорська служба медичної допомоги в перігравідарний період. Робота служби включала впровадження профілактики вроджених аномалій. Саме проф. А. Цайцель запропонував термін «перігравідарна підготовка», а його дослідницька група за результатами власних спостережень зробила висновок, що полівітаміни з вмістом 900 мкг фолієвої кислоти на 90 % знижують дефекти невральної трубки (ДНТ). Більш того, самий чутливий період раннього внутрішньоутробного розвитку, коли ембріон залишається особливо незахищеним, – це період, який не охоплений стандартним медичним наглядом [29].

На підставі отриманих даних в 1991 році CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) рекомендував включити щоденний прийом вітамінних комплексів, з вмістом 400 мкг фолієвої кислоти, в програму перігравідарної підготовки жінок з групи високого ризику [59].

Аналіз результатів ряду дослідників дає більш ніж наочні результати – мультивітаміни з фолієвою кислотою,

призначені в ході перігравідарної підготовки, дозволяють запобігти близько 90 % первинних дефектів невральної трубки (ДНТ). Ці ж результати (зниження ризику до 70 % при прийомі чистої фолієвої кислоти і до 90 % – у складі мультивітамінних комплексів) були отримані і в інших дослідженнях. Однак скорочення частоти вад розвитку, як з'ясувалося, стосувалося не тільки ДНТ [57].

На думку вчених, в прегравідарній підготовці прийом полівітамінів необхідно починати за 28 днів до зачаття і продовжувати аж до другої пропущеної менструації [77]. І це прекрасний спосіб профілактики, проте не варто забувати, що 30–70 % всіх вагітностей настають незаплановано, а в половині випадків зачаття ще і небажане.

Вчені порівняли економічну ефективність різних профілактичних підходів, спрямованих на попередження народження дітей з вадами розвитку. Саме тому базовим, основним і найважливішим інструментом боротьби з вродженими вадами розвитку вважається прегравідарна підготовка і профілактика [77]. Первинна, або справжня, профілактика у вигляді прийому мультивітамінів або комплексів на основі фолієвої кислоти з економічної точки зору оптимальна [92].

Сьогодні медики впевнені в необхідності масштабних просвітницьких

заходів, що пропагують плановану вагітність і профілактичні заходи, здатні значно зменшити ризик народження дитини з ВВР – зокрема, прийом препаратів, що містять фолієву кислоту.

Знання про поширеність та етіологічні фактори ризику вроджених вад серця в регіоні необхідні для розробки нових інформативних маркерів ризику вродженої патології системи кровообігу для жінок репродуктивного віку. Дані про частоту вродженої патології серця у вагітних жінок та новонароджених дітей в регіоні дозволять сформувати базу даних для наступних досліджень, що сприятиме своєчасному виявленню вагітних жінок групи ризику. Це дозволить покращити прогноз вагітності, знизити рівень перинатальної патології, що буде мати вагомий медико-соціальний ефект. Отримані дані дозволять створити передумови для вдосконалення підходів до визначення груп ризику перинатальної патології, вдосконаленню спеціалізованої допомоги вагітним з ризиком вродженою патології серця у плода.

У зв'язку з цим розробка нових критеріїв для виявлення чинників ризику перинатальної патології, а саме вроджених вад серця, має велике медико-соціальне значення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко Т. В. з співавт. Ведення вагітності та пологів у жінок з вродженими вадами плода / Т. В. Авраменко, С. Є. Савченко, Т. В. Коломійченко з співавт. // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2.ч.1. – С. 11–4.
2. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни / Ю. Г. Антипкін, О. П. Волосовець, О. П. Майданник та ін. // Здоровье ребенка. – 2018. – № 1. – С. 11–21.
3. Арбузова С. Б. Принципи пренатального медико-генетического консультирования / С. Б. Арбузова, І. В. Глазкова, М. І. Ніколенко // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2010. – № 29. – С. 60–64.
4. Аряев М. Л. Педіатрія. Захворювання дітей раннього віку. / М. Л. Аряев, Н. В. Котова, Н. Ю. Горностаева // Пульмонологія. Алергологія. Кардіологія: навчальний. посібник, Одеса, ОНМедУ, – 2014. – Т. 2. – 312 с.
5. Баленко Л. М. Вади розвитку організму людини: причини їх виникнення / Л. М. Баленко, І. В. Олефіренко // Медичний форум. – 2016. – № 9 (09). – С. 8–10.
6. Белова Ю. К., Хирургическое лечение врождённых пороков сердца у детей на современном этапе / Ю. К. Белова, П. А. Джавадова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т. 2. – № 2 (17). – С. 43–45.
7. Белозеров Ю. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе / Ю. М. Белозеров, Л. В. Брегель, В. М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, – № 6. – С. 7–11.

8. Богута Л. Ю. Хірургічне лікування вроджених вад серця у дітей раннього віку / Л. Ю. Богута, Н. Н. Руденко, І. Н. Емет // Сучасна педіатрія. – 2013. – № 7. – С. 145–147.
9. Боскерія Л. А. Вроджені аномалії (дефекти) системи кровообігу серед населення Росії та їх хірургічне лікування (2005–2014 рр.) / Л. А. Боскерія, І. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова, Е. Ю. Іванова // Грудна і серцево-судинна хірургія, 2016. № 58 (4). С. 202–206.
10. Будник А. Ф. Оценка влияния здоровья женщины на состояние физического развития новорожденного ребенка / А. Ф. Будник, Е. М. Пшуква // Морфологические ведомости. – 2013. – № 2. – С. 94–97.
11. Веропотвелян П. Н. Современный подход к сохранению репродуктивного потенциала / П. Н. Веропотвелян, И. С. Цехмистренко, Н. П. Веропотвелян, А. И. Гламазда // Здоровье женщины. – 2015. – № 9. – С. 94–97.
12. Вертелецький В. Вроджені вади розвитку, Полісся, Чорнобиль / В. Вертелецький, Б. Євтушок, Н. Зимац-Закутня з співавт. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. – Т. VI, – № 2 (20). – С. 5–14.
13. Воеводин С. М. Профилактика врожденных пороков развития у плода (обзор литературы) / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 86–93.
14. Волосовець О. П. Стан надання медичної допомоги дітям із кардіоревматологічною патологією / О. П. Волосовець // Здоровье ребенка. – 2015. – № 5. – С. 125–133.
15. Гарелина П. А. К вопросу о структуре врожденных пороков развития сердца у детей Архангельской области / П. А. Гарелина, А. В. Тюменкова, М. В. Перова та ін. // В сборнике: Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом III международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 12–15.
16. Горбатюк О. М. Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні / О. М. Горбатюк, О. В. Лятуринська // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. IV. – № 4 (14). – С. 5–10.
17. Грабар В. В. Алгоритми прекоцепційного і пренатального моніторингу в родинах з порушеннями репродуктивної функції / В. В. Грабар, С. Б. Арбузова, О. М. Феськов та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 1. – С. 121–126.
18. Ємець І. М. Інноваційний організаційний підхід до лікування критичних вроджених вад серця / І. М. Ємець // Современная педиатрия. – 2012. – № 5. – С. 70–73.
19. Засипка Л. Г. Вплив на репродуктивну функцію комплексу факторів зовнішнього середовища / Л. Г. Засипка // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5(109). – С. 31–33.
20. Знаменська Т. К., Бойчук Т. М., Годованець Ю. Д. Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні / Т. К. Знаменська, Т. М. Бойчук, Ю. Д. Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III. – № 1(7). – С. 13–18.
21. Исакова А. К. К проблеме факторов риска развития врожденных пороков сердца / А. К. Исакова А.Т. Макжан Ю.Ю. Корниенко та ін. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5 (ч. 1). С. – 104–107.
22. Кириллов К. О. Епідеміологія вроджених вад серця та шляхи оптимізації кардіохірургічної допомоги у дитячих серцево-судинних захворюваннях Волгоградської області / К. О. Кириллов, В. В. Начінін, А. І. Кім, І. А. Юрлов // Детские болезни сердца и сосудов. – 2014. – № 2. – С. 30–33.
23. Клименко Т. М. Резерви ведення дітей із вродженими вадами серця / Т. М. Клименко, Ю. В. Сороколат, О. Ю. Карапетян // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 2. – С. 106–109.
24. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання: медико-соціальна цінність і стратегія кардіології в Україні / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 4 (3). – С. 5–14.
25. Коваленко О. С. Класифікація ризиків перинатального періоду життя новонароджених / О. С. Коваленко, Г. С. Лепьохіна, О. Ю. Зазархов, С. М. Злепко // Environment & Health. – 2016. – № 4. – С. 52–54.
26. Корінець Я. М. Прогнозування патології перинатального періоду в сім'ях з непліддям в анамнезі. / Я. М. Корінець, О. В. Волкова. О. С. Школьник // Актуальні проблеми акушерства і гінекології. клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. Луганськ. – 2013. – Вип. 25. – С. 41–53.
27. Косілова С. Є. Акушерські та перинатальні ускладнення, як фактори ризику затримки росту плода / С. Є. Косілова // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20. – № 2 (78). – С. 48–50.
28. Коцур Н. І. Екологічні ризики і здоров'я людини: Сучасні проблеми та шляхи розв'язання / Н. І. Коцур // Молодий вчений. – 2016. – № 9.1 (36.1). – С. 91–94.

29. Кузнецова И. В. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции / И. В. Кузнецова, В. А. Коновалов // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 17–23.
30. Лазоришинець В. В. Тактико-стратегічні питання української кардіохірургії та інтервенційної кардіології як ефективних інструментів забезпечення сучасного рівня допомоги населенню з серцево-судинними захворюваннями / В. В. Лазоришинець // Вісник серцево-судинної хірургії – 2016. – № 3. – С. 9–10.
31. Ластівка І. В. Етіологічні особливості розвитку уроджених вад серця. / І. В. Ластівка Л. В. Швигар, В. І. Шарапа // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Львів. – 2015. – С. 50–52.
32. Медведева С. В., Заболотских Т. В., Данилова Н. Б. Врожденные пороки сердца у детей города Северодвинска. / Медведева С. В., Заболотских Т. В., Данилова Н. Б. // Амурский медицинский журнал, – 2016. – № 2 (14). – С. 44–47.
33. Мирошникова И. В. Современные стратегии неинвазивных пренатальных скринингов / И. В. Мирошникова, Ж. Г. Марков, Т. В. Золотухина // Мед. генетика. – 2011. – № 4. – С. 1114.
34. Населення України на 2015 рік. Демографічний щорічник / ред. М. Б. Тимоніна; // Державна служба статистики України. Київ. – 2016. – 119 с.
35. Пасієшвілі Н. М. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження. / Н. М. Пасієшвілі // Science Rise. – 2016. – Т. 1. – № 3 (18). – С. 37–43.
36. Підвисоцька Н. І. Сучасні принципи та проблеми медико-генетичного консультування. / Н. І. Підвисоцька // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV. – № 2 (52). – С. 244–247.
37. Пішак В. П. Аналіз поширеності природжених вад розвитку у новонароджених Чорнівецької області за даними генетичного моніторингу. Україна / В. П. Пішак, М. О. Ризничук // Здоров'я нації. – 2013. – № 1 (25). – С. 28–32.
38. Подольський В. В. Репродуктивное здоровье женщин – важнейшая проблема современности / В. В. Подольский // Здоровье женщины. – 2013. – № 1. – С. 100–102.
39. Полька О. О. Фолієва кислота в профілактичній медицині. / О. О. Полька, Е. М. Омельченко, Г. О. Качко, Л. Р. Педан // Довкілля та здоров'я, – 2017. – № 2. – С. 22–25.
40. Процюк О. В. Врожденные пороки кровообращения среди новорожденных / О. В. Процюк, О. В. Линчак, О. В. Сизоненко, Т. М. Поканевич // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 8–12.
41. Рудник В. Т. Анемія у вагітних: вплив на перебіг вагітності і стан кровотворення / В. Т. Рудник. // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 6. – № 4 (64). – С. 141–145
42. Сеидбекова Ф. О. Частота встречаемости врождённых пороков сердца среди новорождённых г. Баку / Ф. О. Сеидбекова // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – в. I, – Т. 2 (99). – С. 158–160.
43. Сенаторова Г. С. Проблемні питання діагностики та моніторингу вроджених вад серця у новонароджених / Г. С. Сенаторова, М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013, – Т. 16, – № 3. – ч. 1 (63). – С. 187–191.
44. Сенаторова А. С. Современные принципы диагностики и тактика ведения новорожденных с врожденными пороками сердца / А. С. Сенаторова, М. А. Гончарь, А. Д. Бойченко // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 1 – С. 123–127.
45. Сенаторова Г. С. Серцево-судинні ураження перинатального періоду: механізми розвитку та напрямки терапії / Г. С. Сенаторова, М. О. Гончарь, О. О. Ріга // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – № 3. – С. 37–44.
46. Сиромаха С. О. Досвід лікування критичних вроджених вад серця та критичних станів, викликаних ними / С. О. Сиромаха, К. В. Руденко, В. П. Залевський та ін. // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2014. – № 22. – С. 320–325.
47. Талалаєв К. О. Спосіб життя як ключовий чинник здоров'я нації. Соціально-економічний аспект. / К. О. Талалаєв, В. А. Бабенко, Г. В. Пучкова // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 6. – С. 63–67.
48. Танчин І. А. Аналіз вроджених вад серця у новонароджених та дітей (за даними Львівського обласного патолого-анатомічного бюро, 2001, 2003, 2005 рр / І. А. Танчин, Ю. І. Кузик, У. В. Омеляш, У. М. Галюк // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2008. – № 4. – С. 76–78.
49. Тимченко О. І. Распространенность и факторы риска врожденных пороков развития новорожденных в Украине / О. И. Тимченко, О. В. Линчак, О. В. Процюк та ін. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 14(4). – С. 39–43.

50. Тимченко О. І. Генотип і здоров'я: можливості сімейного лікаря в контексті профілактики захворювань. / О. І. Тимченко, О. В. Линчак, Т. М. Поканевич та ін. // К., – 2012. – 70 с.
51. Чайковська Г. С. Внесок вроджених вад розвитку травної системи у структурі смертності новонароджених / Г. С. Чайковська, О. З. Гнатейко, А. А. Дворакевич, Р. В. Стеник. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – № 1 (11). – С 57–60.
52. Чепурных Е. Е. Врожденные пороки сердца / Е. Е. Чепурных, Е. Г. Григорьев // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 126. – № 3. – С. 121–127.
53. Шабалдин А. В. Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца / А. В. Шабалдин, А. В. Цепочкина, С. А. Шмулевич з співавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (1). – С. 16–21.
54. Alenezi A. M. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. / A. M. Alenezi, N. M. Ali A. Albawardi, et al. // J. Pub Health Epidemiol. – 2015. – № 7 (7). – С. 232–240. [doi: 10.5897/JPHE2015.0723](https://doi.org/10.5897/JPHE2015.0723).
55. Alverson C. J. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. / C. J. Alverson, M. J. Strickland, S. M. Gilboa et al. // J Pediatr. – 2011. – № 127 (3), – 47–e653. [doi: 10.1542/peds.2010-1399](https://doi.org/10.1542/peds.2010-1399).
56. Bhardwaj R. Epidemiology of congenital heart disease in India. / R. Bhardwaj, S. K. Rai, A. K. Yadav et al. // Congenital heart disease. – 2015. – № 10 (5), – P. 437–446.
57. Bhutta Z. A. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? / Z. A. Bhutta., J. K. Das, R. Bahl et al. // Lancet. – 2014. – Vol. 384 (9940). – P. 347–370.
58. Borelli M. Critical congenital heart defects and abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers / M. Borelli, R. J. Baer, Ch. D. Chambers, T. C. Smith // .American Journal of Medical Genetics Part A. – 2016. – № 173. (2). – P. 368–374.
59. Czeizel A. E. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? / A. E. Czeizel, I. Dudas, L. Paput, F. Banhidy // Ann Nutr Metab. – 2011. – № 58 (4). – P. 263–271.
60. Di Yu. Yu. Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. Published. / Yu. Yu. Di, Lei Feng, Yang et al. // October 27, 2014. PLOS ONE. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111056>;
61. Donofrio M. T. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart / M. T. Donofrio, A. J. Moon-Grady, L. K. Hornberger et al. // Circulation. – 2014 – № 129. – P. 218–242;
62. Dunn E. C. Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results From a Prospective, Longitudinal Study / E. C. Dunn, T. W. Zhu Y Soare et al. // Biological Psychiatry. – 2019. – Vol. 85. – P. 838–849.
63. Elkayam U. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. / U. Elkayam, S. Goland, P. G. Pieper et al. // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 68(4). – P. 396–410.
64. Heather Y. Prenatal detection of critical cardiac outflow tract anomalies remains suboptimal despite revised obstetrical imaging guidelines. / Y. Heather , A. James, // National Institutes of Health. Grant Number: UL1TR00144218 July. – 2018. – Vol. 13, I. 5. – P. 748–756. <https://doi.org/10.1111/chd.12648>.
65. Houyel L, Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code / L. Houyel, B. Khoshnood, R. H. Anderson // J. Orphanet journal of rare diseases. – 2011. – V. 6 (1). – P. 64.
66. Imbard A Neural tube defects, folic acid and methylation / A. Imbard, J. F. Benoist, H. J. Blom // Int J Environ Res Public Health. – 2013. – № 10. – P. 4352–4389.
67. Jansen F. A. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis / F. A. Jansen, Blumenfeld, Y. J. A. Fisher et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – № 45. – P. 27.
68. Kaleschke G. Pregnancy in congenital and valvular heart disease. / G. Kaleschke, H. Baumgartner // Heart. – 2011. – Vol. 97 (21). – P. 1803–1809.
69. Klemetti R. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase - nationwide register-based study on first births in Finland in 2005-2014? / R. Klemetti, M. Gissler, S. Sainio et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2016. – Vol. 13. – P. 267.
70. Laas E. Preterm birth and Congenital Heart Defects: A population based study. / E. Laas, N. Lelong, A. C. Thieulin, et al. // Pediatrics. – 2012. – P. 829–837.
71. Lindberg H. L. Pediatric cardiac surgery and safety, in the past and in the future / H. L. Lindberg // Prog Pediatr Cardiol. – 2012. – № 33(1). – P. 11–13. [doi: 10.1016/j.ppedcard.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2011.12.002).

72. Liu X. K. Prevalence of congenital heart disease in students of Lianshan prefecture in Sichuan province / X. K. Liu, H. Sang, J. F. Xiu, X. Li [et al.] // *Zhonghua ne ke za zhi*. – 2013. – № 52 (6). – P. 494–497.
73. Liu Z. Association between maternal exposure to housing renovation and offspring with congenital heart disease: a multi-hospital case-control study / Z. Liu, X. Li, N. Li et al. // *Environ Health*. – 2013. – № 12. – P. 25.
74. Luz Maria De-Regil Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects / Luz Maria De-Regil, Juan Pablo Peña-Rosas, Ana C Fernández-Gaxiola Pura Rayco-Solon // *Cochrane Systematic Review: Intervention Version published: 14 December 2015*. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
75. Maher M. Women's Awareness of Periconceptional Use of Folic Acid Before and After Their Antenatal Visits / M. Maher, R. Keriakos // *Clin Med Insights Womens Health*. – 2014. May 1. – № 7. – P. 9–15. doi: [10.4137/CMWH.S13535](https://doi.org/10.4137/CMWH.S13535). eCollection 2014.
76. Marelli A. J. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010 / A. J. Marelli, R. Ionescu-Ittu, A. S. Mackie et al. // *Circulation*. – 2014. – № 130 (9). – P. 749–756.
77. McNulty B. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters / McNulty B, McNulty H, Marshall B. et al. // *Am J Clin Nutr*. – 2013. – № 98. – P. 92–98.
78. Miller A. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. / A. Miller, T. Riehle-Colarusso, C. Siffel et al. // *Am J Med Genet A*. – 2011. – № 155 A (9). – P. 2137–2145. doi: [10.1002/ajmg.a.34130](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34130).
79. Mozaffarian D. Heart Disease and Stroke Statistics. Update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A.S. Go et al. // *Circulation*. – 2016. – № 133 (4). – P.360–380. doi: [10.1161/CIR.0000000000000350](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350).
80. Njim T. N. Late Pregnancy Outcomes among Women who Attended and Women who did not Attend First Trimester Antenatal Care Visits in a Suburban Regional Hospital in Cameroon. / T. N. Njim // *Int J MCH AIDS*. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 14–23.
81. Ogundipe O. Factors associated with prenatal folic acid and iron supplementation among 21,889 pregnant women in northern Tanzania: a cross-sectional hospital-based study / O. Ogundipe // *BMC Public Health*. – 2012. – № 12. – P. 481.
82. Oster M. E. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects / M. E. Oster, K. A. Lee, M. A. Honein. // *Pediatrics*. – 2013. – № 131(5). – P. 1502–1508. doi: [10.1542/peds.2012-3435](https://doi.org/10.1542/peds.2012-3435).
83. Page J.M. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. / J. M. Page, R. M. Silver // *Clin Obstet Gynecol*. – 2016. – № 59(3). P. 498–508.
84. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. / F. Perera, J. Herbstman // *Reprod. Toxicol*. – 2011. – № 31(3). – P. 363–73. doi:10.1016/j.reprotox.2010.12.055.
85. Pierpont M. E. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association / M. E. Pierpont, M. Brueckner, W. K. Chung et al. // *Circulation*. – 2018. – № 138. – P. 653.
86. Reich J.D. A comparison of the incidence of undiagnosed congenital heart disease in hospital born and home born children / J. D. Reich, D. Haight, Z. S. Reich // *Journal of Neonatal-Perinatal* – 2017. – № 10 (1) – P. 71.
87. Richard A. Jonas. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. / Richard A. Jonas // 2 edition, CRC Press, – 2014. – 704 p.
88. Rosano A. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: An international perspective / A. Rosano, L. D. Botto, B. Botting et al. // *J. Epidemiology Community Health*. – 2010. – V. 54. – P. 660–666.
89. Rossberg N. Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment / N. Rossberg, K. Stangl, V. Stangl // *Eur J Prev Cardiol*. – 2016. – Vol. 17. – P. 567–623.
90. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects / Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B. // *Clin Res Cardiol*. – 2011. Dec; – 100 (12): 1111–7. doi: [10.1007/s00392-011-0355-7](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0355-7). Epub 2011 Sep 10.
91. Smith M. A. A resolution on folic acid fortification. *Birth Defects Res*. / M. A. Smith, C. Lau // *A Clin Mol Teratol*. – 2015. – Vol. 103(1). – P. 1–2.
92. Smith M. A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / M. A. Smith // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1447–1850, e11 (8–14 October 2016).

93. Su W. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes / Su W, Zhu P., Wang R. // *Clin Genet.* – 2017. Mar. – № 91(3). P. 349–354; doi: 10.1111/cge.1283.5.
94. Till SR Incentives for increasing prenatal care use by women in order to improve maternal and neonatal outcomes. / Till SR, Everetts D, Haas DM. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. (12). – P. 2228–2231.
95. Trivedi N. Congenital cardiac anomalies: prenatal readings versus neonatal outcomes / Trivedi N., Levy D., Tarsa M., Anton T, Hartney C, Wolfson T et al. // *Ultrasound Med.* – 2012. – V. 31 (3). – P. 389–399.
96. Videbaek J. The prevalence of congenital heart disease (GUCH) in the Danish population: a nationwide population survey / Videbaek J, Olsen M, Laursen HB. // *Eur Heart J.* – 2009. – № 30 (Suppl 1). – P. 802.
97. Warrington, NM. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardiometabolic risk factors / Warrington, NM, Beaumont, RN, Horikoshi, M. et al. // *Nature Genetics.* – 2019. – V. 51. – P. 804–814.
98. Yang J. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. / Yang J, Qiu H, Qu P. et al. // *PLoS One.* – 2015. – № 10(6). – P. 0130681. doi: [10.1371/journal.pone.0130681](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130681).
99. Yanqiu Ou. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China / Yanqiu Ou, Jinzhuang Mai, Jian Zhuang et al. // *Pediatric Research.* – 2016. – V. 79, – P. 549–558.
100. Zhang T. Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature / Zhang T, Lou J, Zhong R et al. // *PLoS One.* – 2013. – 8:e59570.

REFERENCES

1. Avramenko, T. V., Savchenko, S. Ye., Kolomiichenko, T. V. et al. (2012). Pregnancy and delivery in women with congenital fetal defects. *Taurian Medico-Biological Bulletin, № 2*, 11–14 [in Ukrainian].
2. Antypkin, Yu. H., Volosovets, O. P., Maidannyk, O. P. (2018). The health of the child population is the future of the country. 1. *Child`s health, № 1*, 11–21 [in Ukrainian].
3. Arbuzova, S. B., Hlazkova, I. V., Nikolenko, M. I. (2010). Principles of Prenatal Genetic Counseling. *Perinatal ULTRASOUND DIAGNOSIS, № 29*, 60–64 [in Ukrainian].
4. Ariaiev, M. L., Kotova, N. V., Hornostaieva, N. Yu. (2014). Pediatrics. Diseases of young children. Pulmonology. Allergology. *Cardiology: Educ. tool, Odessa T. 2*, 312 [in Ukrainian].
5. Balenko, L. M., Olefirenko, I. V. (2016). Defects in the development of the human body: causes of their occurrence. *Medical Forum, № 9 (09)*, 8–10 [in Ukrainian].
6. Belova, YU. K., Dzhavadova, P. A. (2017). Surgical treatment of congenital heart defects in children at the present stage. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region, № 2 (17)*, 43–45 [in Russian].
7. Belozarov, YU. M., Breguel, L. V., Subbotin, V. M. (2014). Rasprostranennost' vrozhdenykh porokov serdca u detej na sovremennom etape. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, T. 59, № 6*, 7–11 [in Russian].
8. Bohuta, L. Yu., Rudenko, N. N., Yemets, I. N. (2013). Surgical treatment of congenital heart defects in infants. *Modern pediatrics, №7*, 145–147 [in Ukrainian].
9. Boskeriia, L. A., Stupakov, I. N., Hudkova, R. H., Ivanova, E. Yu. (2016). Congenital abnormalities (defects) of the circulatory system in the Russian population and their surgical treatment (2005–2014). *Thoracic and cardiovascular surgery, № 58 (4)*, 202–206 [in Ukrainian].
10. Budnik, A. F., Pshukova, E. M. (2013). Assessing the impact of women's health on the state of physical development of a newborn baby. *Morphological statements, № 2*, 94 – 97 [in Russian].
11. Veropotvelian, P. N., Cekhmistrenko, I. S., Veropotvelian, N. P., Glamazda, A. I. (2015). A modern approach to the conservation of reproductive potential. *Woman's health, №9*, 94–97 [in Ukrainian].
12. Verteletskiy, V., Yevtushok, B., Zymak-Zakutnia, N. et al. (2016). Birth defects, Polesie, Chernobyl. *Neonatology, surgery and perinatal medicine, T. VI, № 2(20)*, 5–14 [in Ukrainian].
13. Voevodin, S. M., Shemanaeva, T. V. (2018). Prevention of congenital malformations in the fetus (literature review). *Modern problems of healthcare and medical statistics, № 2*, 86–93 [in Russian].
14. Volosovets, O. P. (2015). State of medical care for children with cardio-rheumatological pathology. *Child`s health, № 5*, 125–133 [in Ukrainian].
15. Garelina, P. A., Tiumenkova, A. V., Perova, M. V. (2017). *On the structure of congenital heart defects in children of the Arkhangelsk region*. In the collection: Actual problems of medicine in Russia and abroad of the III international scientific-practical conference. 12–15 [in Russian].
16. Horbatiuk, O. M., Liatursnska, O. V. (2014). Organization and prospects of development of perinatal care in Ukraine. *Neonatology, surgery and perinatal medicine, T. IV, № 4 (14)*, 5–10. [in Ukrainian].
17. Hrabar, V. V., Arbuzova, S. B., Feskov, O. M. (2015). Preconception and prenatal monitoring algorithms in families with impaired reproductive function. *Bulletin of problems of biology and medicine, № 1*, 121–126 [in Ukrainian].

18. Yemets, I. M. (2012). An innovative organizational approach to the treatment of critical birth defects. *Modern pediatrics*, № 5, 70–73 [in Ukrainian].
19. Zasyпка, L. H. (2008). Influence on the reproductive function of a complex of environmental factors. *Odessa Medical Journal*, № 5 (109), 31–33 [in Ukrainian].
20. Znamenska, T. K., Boichuk, T. M., Hodovanets Yu. D. (2013). Organization and prospects of development of perinatal care in Ukraine. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*, T. III, № 1(7), 13–18 [in Ukrainian].
21. Iskakova, A. K., Makzhan, A. T., Kornienko, Yu. Yu. et al. (2018). To the problem of risk factors for the development of congenital heart defects *International Journal of Applied and Fundamental Research*, № 5 (1), 104–107 [in Russian].
22. Kirillov, K. O., Nachinkin, V. V., Kim, A. I., Yurlov, I. A. (2014). Epidemiology of congenital heart disease and ways to optimize cardiac surgery in pediatric cardiovascular diseases in the Volgograd region. *Children's heart and vascular diseases*, № 2, 30–33 [in Ukrainian].
23. Klimenko, T. M., Sorokolat, Yu. V., Karapetian, O. Yu. (2014). Reserves for the management of children with congenital heart defects. *Perinatology and pediatrics*, № 2, 106–109 [in Ukrainian].
24. Kovalenko, V. M., Dorohoi, A. P. (2016). Heart and Sudden Disease: Medical and Social Consciousness and Strategy Cardiology in Ukraine. *Ukrainian Cardiology Journal*, № 4 (3), 5–14 [in Ukrainian].
25. Kovalenko, O. S., Lepokhina, H. S., Zazarkhov, O. Yu., Zlepko, S. M. (2016). Classification of risks of perinatal period of life of newborns. *Environment & Health*, № 4, 52–54 [in Ukrainian].
26. Korinets, Ya. M., Volkova, O. V., Shkolnik, O. S. (2013). Prediction of pathology of the perinatal period in families with infertility in history. Actual problems of obstetrics and gynecology. *Clinical Immunology and Medical Genetics: Proceedings. Lugansk*, № 25, 41–53 [in Ukrainian].
27. Kosilova, S. Ye. (2016). Obstetric and perinatal complications as risk factors for fetal growth retardation. *Bukovyna Medical Bulletin*, T. 20, № 2 (78), 48–50 [in Ukrainian].
28. Kotsur, N. I. (2016). Environmental risks and human health: Current challenges and solutions. *Young scientist*, № 9.1 (36.1), 91–94 [in Ukrainian].
29. Kuznecova, I. V., Konovalov, V. A. (2014). Folic acid and its role in female reproduction. *Gynecology*, № 4, 17–23 [in Russian].
30. Lazoryshynets, V. V. (2016). Tactical and Strategic Issues of Ukrainian Cardiac Surgery and Interventional Cardiology as Effective Instruments to Ensure a Contemporary Level of Assistance to the Cardiovascular Disease. *Bulletin of cardiovascular surgery*, № 3, 9–10 [in Ukrainian].
31. Lastivka, I. V., Shvyhar, L.V., Sharapa, V. I. (2015). *Etiologic features of development of congenital heart defects*. Modern tendencies of development of medical science and medical practice: materials of the international scientific-practical conference. Lviv, 50–52 [in Ukrainian].
32. Medvedeva, S. V., Zabolotskih, T. V., Danilova, N. B. (2016). Congenital heart defects in children of the city of Severodvinsk. *Amur Medical Journal*, № 2(14), 44–47 [in Russian].
33. Miroshnikova, I. V., Markov, ZH. G., Zolotuhina, T. V. (2011). Modern strategies for non-invasive prenatal screening. *Medical genetics*, № 4, 1114 [in Russian].
34. Timonin, M. B. (2016) Ukraine's population for 2015. *Demographic Yearbook, State Statistics Service of Ukraine, Kyiv*. 119 [in Ukrainian].
35. Pasiieshvili, N. M. (2016). Analysis of perinatal morbidity and mortality in the conditions of the perinatal center and ways to reduce it. *Science Rise*, T. 1, № 3 (18), 37–43 [in Ukrainian].
36. Pidvisotska, N. I. (2015). Current principles and problems of genetic genetic counseling. *Clinical and experimental pathology*, T. XIV, № 2 (52), 244–247 [in Ukrainian].
37. Pishak, V.P., Riznichuk, M.O. (2013). Analysis of the prevalence of birth defects in newborns of Chernivtsi region according to genetic monitoring data. Ukraine. *The nation's health*, № 1 (25), 28–32 [in Ukrainian].
38. Podolskiy, V. V. (2013). The reproductive health of women is a major problem of today. *Woman's health*, № 1, 100–102 [in Ukrainian].
39. Polka, O.O., Omelchenko, E.M., Kachko, G.O., Pedan, L.R. (2017). Folic acid in preventive medicine. *Environment and Health*, № 2, 22–25 [in Ukrainian].
40. Prociuk, O. V., Linchak, O. V., Sizonenko, O. V., Pokanevich, T.M. (2013). Congenital malformations of the newborn. *Questions of practical pediatrics*, T. 8, № 3, 8–12 [in Ukrainian].
41. Rudnik, V. T. (2012). Anemia in pregnant women: effects on pregnancy and hematopoiesis. *Bukovyna Medical Bulletin*, T.6, № 4 (64), 141–145 [in Ukrainian].
42. Seidbekova, F. O. (2013). The incidence of congenital heart defects among newborns in Baku. *Bulletin of problems of biology and medicine*, № 1, T. 2 (99), 158–160 [in Ukrainian].
43. Senatorova, H. S., Honchar, M. O, Boichenko, A. D. (2013). Problems of diagnosis and monitoring of congenital heart defects in newborns. *Taurian Medico-Biological Bulletin*, T. 16, № 3, 1 (63), 187–191 [in Ukrainian].

44. Senatorova, A. S., Honchar, M. A., Boichenko, A. D. (2013). Modern principles of diagnosis and management of newborns with congenital heart defects. *Perinatology and pediatrics*, № 1, 123–127 [in Ukrainian].
45. Senatorova, H. S., Honchar, M. O., Riha, O. O. (2014). Cardiovascular lesions of the perinatal period: mechanisms of development and directions of therapy. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*, № 3, 37–44 [in Ukrainian].
46. Siromakha, S. O., Rudenko, K. V., Zalevskiy, V. P. (2014). Experience in the treatment of critical birth defects and critical conditions caused by them. *Bulletin of cardiovascular surgery*. № 22, 320–325 [in Ukrainian].
47. Talalaiev, K. O., Babenko, V. A., Puchkova, H. V. (2017). Lifestyle as a key determinant of a nation's health. Socio-economic aspect. *Odessa Medical Journal*, № 6, 63–67 [in Ukrainian].
48. Tanchyn, I. A., Kuzyk, Yu. I., Omeliash, U. V., Haliuk, U. M. (2008). Analysis of congenital heart defects in newborns and children (according to the Lviv Oblast Pathological and Anatomical Bureau, 2001, 2003, 2005). *Experiment. and clin. physiology and biochemistry*, № 4, 76–78 [in Ukrainian].
49. Timchenko, O. I., Linchak, O. V., Procyuk, O. V. et al. (2014). Prevalence and risk factors for congenital malformations of newborns in Ukraine. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. № 14(4), 39–43 [in Ukrainian].
50. Timchenko, O. I., Linchak, O. V., Pokanevich, T. M. (2012). *Gene pool and health: family physician opportunities in the context of disease prevention*. Kyiv, 70 [in Ukrainian].
51. Chaikivska, H. S., Hnateiko, O. Z., Dvorakevich, A. A., Stenyk, R. V. (2014). Contribution of birth defects of the digestive system in the structure of infant mortality. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*, № 1 (11), 57–60 [in Ukrainian].
52. Chepurnyh, E. E., Grigor'ev, E. G. (2014). Congenital heart defects. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. T. 126, № 3, 121–127 [in Russian].
53. Shabaldin, A. V., Cepokina, A. V., Shmulevich, S. A. et al. (2018). Influence of social, medical and environmental factors on the formation of sporadic congenital heart defects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, № 63 (1), 16–21 [in Russian].
54. Alenezi, A.M., Albawardi, N.M., Ali, A. et al. (2015). The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. *Pub Health Epidemiol*. №7(7), 232–240. doi: 10.5897/JPHE2015.0723.
55. Alverson, C.J., Strickland, M.J., Gilboa, S.M. et al. (2011). Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatr*. № 127(3), 47–e653. doi: 10.1542/peds.2010–1399
56. Bhardwaj, R., Rai, S.K., Yadav, A.K. et al. (2015). Epidemiology of congenital heart disease in India. *Congenital heart disease*. № 10 (5), 437–446.
57. Bhutta, Z.A., Das, J.K., Bahl, R. et al. (2014). Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*, Vol. 384 (9940), 347–370.
58. Borelli, M., Baer, R. J., Chambers, Ch. D., Smith, T.C. (2016). Critical congenital heart defects and abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *American Journal of Medical Genetics Part A*. № 173(2), 368–374.
59. Czeizel, A. E., Dudas, I., Paput, L., Banhidy, F. (2011). Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab*. № 58 (4), 263–271.
60. Di, Yu., Yu, Feng., Lei, Yang. et al. (2014). Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. *Published: October 27, PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111056>.
61. Donofrio, M. T., Moon-Grady, A. J., Hornberger, L. K. et al. (2014). Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart. *Circulation*. № 129, 218–242.
62. Dunn, E.C., Soare, T.W., Zhu, Y. et al. (2019). Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results from a Prospective, Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, Vol 85, 838–849.
63. Elkayam, U., Goland, S., Pieper, P.G. et al. (2016). High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *Am Coll Cardiol*, Vol. 68(4), 396–410.
64. Heather, Y., James, A., Rachel, T. (2018, July, 18). Prenatal detection of critical cardiac outflow tract anomalies remains suboptimal despite revised obstetrical imaging guidelines. *National Institutes of Health*. V. 13, I. 5, Grant Number: UL1TR001442, September/October, 748–756. <https://doi.org/10.1111/chd.12648>
65. Houyel, L., Khoshnood, B., Anderson, R.H. (2011). Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. *Orphanet journal of rare diseases*, V. 6 (1), 64.
66. Imbard, A., Benoist, J. F., Blom, H. J. (2013). Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int J Environ Res Public Health*, № 10, 4352–4389.
67. Jansen, F. A., Blumenfeld, Y. J., Fisher, A. et al. (2015). Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, № 45, 27.

68. Kaleschke G., Baumgartner H. (2011). Pregnancy in congenital and valvular heart disease. *Heart*. Vol. 97 (21). 1803–1809.
69. Klemetti, R., Gissler, M., Sainio, S. et al. (2016). At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase – nationwide register-based study on first births in Finland in 2005–2014? *Acta Obstet Gynecol Scand*, Vol. 13, 267.
70. Laas, E., Lelong, N., Thieulin, A.C. et al. (2012). Preterm birth and Congenital Heart Defects: A population based study. *Pediatrics*, 829–837.
71. Lindberg, H.L. (2012). Pediatric cardiac surgery and safety, in the past and in the future. *Prog Pediatr Cardiol*, № 33(1), 11–13. doi: [10.1016/j.ppedcard.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2011.12.002)
72. Liu, X. K., Sang, H., Xiu, J. F., Li, X. et al. (2013). Prevalence of congenital heart disease in students of Lianshan prefecture in Sichuan province. *Chinese journal of internal medicine*, № 52 (6), 494–497.
73. Liu, Z., Li, X., Li, N. et al. (2013). Association between maternal exposure to housing renovation and offspring with congenital heart disease: a multi-hospital case-control study. *Environ Health*, № 12, 25.
74. Luz Maria De-Regil, Juan Pablo Peña-Rosas, Ana C Fernández-Gaxiola Pura Rayco-Solon. (2015, December 14). Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Systematic Review: Intervention Version published*, DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
75. Maher, M., Keriakos, R. (2014, May 1). Women's Awareness of Periconceptional Use of Folic Acid Before and After Their Antenatal Visits. *Clin Med Insights Womens Health*, № 7, 9–15. doi: [10.4137/CMWH.S13535](https://doi.org/10.4137/CMWH.S13535).
76. Marelli, A. J., Ionescu-Ittu, R., Mackie, A.S. et al. (2014). Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*, № 130 (9), 749–756.
77. McNulty, B., McNulty, H., Marshall, B. et al. (2013). Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters. *Am J Clin Nutr*. № 98, 92–98.
78. Miller, A., Riehle-Colarusso, T., Siffel, C. et al. (2011). Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A*, № 155 A (9), 2137–2145. doi: [10.1002/ajmg.a.34130](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34130)
79. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S. et al. (2016). Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, №. 33 (4), 360–380. doi: [10.1161/CIR.0000000000000350](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350)
80. Njim, T. N. (2016). Late Pregnancy Outcomes among Women who Attended and Women who did not Attend First Trimester Antenatal Care Visits in a Suburban Regional Hospital in Cameroon. *Int J MCH AIDS*, Vol. 5 (1), 14–23.
81. Ogunidipe, O. (2012). Factors associated with prenatal folic acid and iron supplementation among 21,889 pregnant women in northern Tanzania: a cross-sectional hospital-based study. *BMC Public Health*, № 12, 481.
82. Oster, M. E., Lee, K. A., Honein, M. A. (2013). Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*, № 131 (5), 1502–1508. doi: [10.1542/peds.2012-3435](https://doi.org/10.1542/peds.2012-3435).
83. Page, J. M., Silver, R. M. (2016). Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*, № 59(3), 498–508.
84. Perera, F., Herbstman, J. (2011). Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod. Toxicol*, № 31(3), 363-73. doi: [10.1016/j.reprotox.2010.12.055](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.12.055)
85. Pierpont, M. E., Brueckner, M., Chung, W. K. et al. (2018). Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, № 138, 653.
86. Reich, J. D., Haight, D., Reich, Z. S. (2017). A comparison of the incidence of undiagnosed congenital heart disease in hospital born and home born children. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, № 10 (1), 71.
87. Richard, A. Jonas, R. (2014). *Comprehensive surgical management of congenital heart disease*. 2 edition. CRC Press. 704.
88. Rosano, A., Botto, L. D., Botting, B. et al. (2010). Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: An international perspective. *Epidemiology Community Health*, V. 54, 660–666.
89. Rossberg, N., Stangl, K., Stangl, V. (2016). Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol*, Vol. 17, 567–623.
90. Schwedler, G., Lindinger, A., Lange, P.E., Sax, U., Olchvary, J., Peters, B. (2011). Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol*, 100(12), 1111–7. doi: [10.1007/s00392-011-0355-7](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0355-7). Epub 2011 Sep 10
91. Smith, M. A., Lau, C. (2015). A resolution on folic acid fortification. *Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol*, Vol. 103 (1), 1–2.

92. Smith, M. A. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, Vol. 388, № 10053, 1447–1850.
93. Su, W., Zhu, P., Wang, R. (2017). Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin Genet*, № 91(3), 349–354. doi: 10.1111/cge.1283.5
94. Till, S. R., Everetts, D., Haas, D. M. (2015). Incentives for increasing prenatal care use by women in order to improve maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, Vol. (12), 2228–2231.
95. Trivedi, N., Levy, D., Tarsa, M., Anton, T., Hartney, C., Wolfson, T. et al. (2012). Congenital cardiac anomalies: prenatal readings versus neonatal outcomes. *Ultrasound Med*, Vol. 31 (3), 389–399.
96. Videbaek, J., Olsen, M., Laursen, H. B. (2009). The prevalence of congenital heart disease (GUCH) in the Danish population: a nationwide population survey. *Eur Heart J*, № 30 (Suppl 1), 802.
97. Warrington, N. M., Beaumont, R. N., Horikoshi, M. et al. (2019). Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nature Genetics*. Vol 51, 804–814.
98. Yang, J., Qiu, H., Qu, P. et al. (2015). Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. *PLoS One*, № 10(6), 0130681. doi: [10.1371/journal.pone.0130681](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130681)
99. Yanqiu, Ou., Jinzhuang, Mai., Jian, Zhuang. et al. (2016). Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. *Pediatric Research*, Vol. 79, 549–558.
100. Zhang, T., Lou, J., Zhong, R. et al. (2013). Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature. *PLoS One*, 8:e59570.

CONGENITAL DISEASES OF THE HEART AMONG NEWBORNS: GENETIC ASPECTS (LITERATURE REVIEW)

Shargorodska Yevgenia

Congenital heart defects are a heterogeneous group of diseases that occur as isolation or a part of multiple birth defects, gene disorders or chromosomal abnormalities. Chromosomal abnormalities and its underlying syndromes are the cause of 6 to 36 % of cases of congenital heart defects. Monogenic etiology is proven in about 8 % of cases, and the main group – about 90 % of the congenital heart defects is the result of an unfavorable combination of genetic predisposition and external factors.

The causes of early neonatal infant mortality are dominated by incompatible birth defects: almost 26 % of perinatal and neonatal deaths are associated with congenital child pathology. Heart defects compose about 30 % of all birth defects. They rank first place among the diseases that lead to perinatal mortality and early disability.

World statistics show that the incidence of birth defects in the world is 9 per 1000 newborns, in Europe – 8/1000, which is 4 times more frequent than neural tube defects and 6 times higher than chromosomal abnormalities. In Ukraine, about 5,000 children with congenital heart defects are born each year, and the total number of those children on dispensary records reaches more than 45,000.

Knowledge about the prevalence of birth defects in the region is needed to develop new information markers of the risk of congenital pathology of the circulatory system for women of reproductive age. Data on the incidence of congenital heart defects of fetuses and newborns in the region will allow the creation of a database for follow-up studies, which will facilitate the timely identification of pregnant women at risk. This will improve the prognosis of pregnancy, reduce the level of perinatal pathology, which will have a significant medical and social effect. The data obtained will allow to create preconditions for improvement of approaches to the definition of risk groups of perinatal pathology, perfection of specialized care for pregnant women with risk of congenital heart defects of the fetus.

KEY WORDS: congenital heart defects, newborns

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Shargorodska Yevgenia B., MD, Department of Clinical Genetics of the Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 31 a, Lysenko Street, Lviv, Ukraine, 79008. e-mail: gendoctor86@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-4765>.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Шаргородская Е. Б.

Врожденные пороки сердца (ВПС) – это гетерогенная группа заболеваний, которые встречаются изолированно или входят в состав множественных врожденных пороков развития (МВПР), моногенных

синдромов или хромосомных патологий. Причиной от 6 до 36 % случаев ВПС является хромосомная патология и обусловленные ею синдромы. Моногенная этиология доказана в около 8 % случаев, а основная доля – около 90 % ВПС является результатом неблагоприятного сочетания генетической предрасположенности и воздействия внешних факторов.

Среди причин ранней неонатальной детской смертности доминируют несовместимые с жизнью врожденные пороки развития: практически 26 % случаев перинатальной и неонатальной смертности связывают с врожденной патологией ребенка. Пороки сердца составляют 30 % всех врожденных пороков. Они занимают первое место среди заболеваний, приводящих к перинатальной смертности и ранней инвалидизации населения.

Мировая статистика показывает, что частота врожденных пороков сердца в мире составляет 9 на 1000 новорожденных, в Европе – 8/1000, что в 4 раза чаще, чем дефекты нервной трубки и в 6 раз выше хромосомные аномалии. В Украине ежегодно рождается около 5000 детей с ВПС, а общее количество детей, стоящих на диспансерном учете, превышает 45000 человек.

Знание о распространенности врожденных пороков сердца в регионе необходимы для разработки новых информативных маркеров риска врожденной патологии системы кровообращения для женщин репродуктивного возраста. Данные о частоте врожденной патологии сердца у беременных женщин и новорожденных детей в регионе позволят сформировать базу данных для последующих исследований, что будет способствовать своевременному выявлению беременных женщин группы риска. Это позволит улучшить прогноз беременности, снизить уровень перинатальной патологии, будет иметь весомый медико-социальный эффект. Полученные данные позволят создать предпосылки для совершенствования подходов к определению групп риска перинатальной патологии, совершенствованию специализированной помощи беременным с риском врожденной патологии сердца у плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденные пороки сердца, новорожденные дети

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Шаргородская Евгения Борисовна, младший научный сотрудник, диссертант отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», ул. Лысенко, 31 а, Львов, Украина, 79008, e-mail: Gendocor86@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-4765>

Scientific edition

Наукове видання

The Journal
of V. N. Karazin Kharkiv
National University

Вісник
Харківського
національного
університету
імені В. Н. Каразіна

series «Medicine»

серія «Медицина»

Issue 38

Випуск 38

Computer typesetting: *Blinkova O. V.*

Комп'ютерне верстання: *Блінкова О. В.*

The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).

Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: Наукова періодика Каразінського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (PIHC), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).

Підп. до друку 19.06.2019 р. Формат 60×84/8

Папір офсетний. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 9,8. Обл.-вид. арк. 11,39

Наклад 50 пр.

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна

Видавництво

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.