



За редакцією:

О. Катілова, А. Варзаря, А. Валіуліса, Д. Дмитрієва

II ТОМ



Вінниця
Нова Книга
2023

*Рекомендовано вченою радою Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів
(протокол № 8 від 26 травня 2022 року)*

Автори:

Катілов О., Варзарь А., Валіуліс А., Дмитрієв Д., Адиров М., Артеменко Є., Асауленко А., Бабаджанян О., Барська Л., Басустогли А., Безугла Н., Белоусова О., Березовська О., Беш Л., Біляєва К., Боброва К., Бобрук С., Бойко Я., Бондаренко А., Борисова Т., Буренок А., Бухаріна Є., Буш Е., Варнас Д., Вдовіна Т., Веретельник С., Вижга Ю., Волошина Л., Гавриленко Ю., Гончарова Ю., Гончарук А., Гречуха Є., Демчишин Я., Дмитрієв К., Зборовська О., Зубаренко О., Зупанець І., Зупанець К., Калюжна Л., Кірсанова Т., Климишин Ю., Клімішин М., Ключка Р., Ковальчук П., Кожевін Р., Комаровська І., Кононенко О., Коноплицький В., Копанська Д., Костюченко Л., Кушнір В., Кушнір Н., Крикунов О., Лаврова О., Лайко Л., Лапій Ф., Левицька Л., Лига О., Лобортас Ю., Мазулов О., Макух Г., Малачкова Н., Наumenко О., Незгода І., Онофрійчук О., Пеньков А., Петренко А., Риков О., Рикова С., Рогач К., Романишин Я., Романкевич І., Руденко Н., Самофалов Д., Сличко М., Солодовниченко І., Суворов В., Тихолаз О., Труба Я., Урбонас В., Цимбалюк-Волошин І., Шаргородська Є., Шарікадзе О., Шебеко С., Шевченко О., Юрочко Ф.

Рецензенти:

Буллат Л. М. — д. мед. н., професор. Завідувач кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Зайков С. В. — д. мед. н., професор. Кафедра фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, президент Асоціації алергологів України.

Кривопустов С. П. — д. мед. н., професор. Кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, заслужений лікар України.

Маменко М. Є. — д. мед. н., професор, декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, голова правління ГС “Українська Академія Педіатричних Спеціальностей”.

За редакцією:

Катілова О., Варзаря А., Валіуліса А., Дмитрієва Д.

Педіатрія : у 3-х т. Т. 2 : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів IV рівня акред. / [Артеменко Є. О., Бабаджанян О. М., Белоусова О. Ю. та ін. ; за ред. Катілова О. В., Варзаря А. В., Валіуліса А., Дмитрієва Д. В.]. — Вінниця : Нова Книга, 2023. — 712 с. : іл.
ISBN 978-966-382-941-8

У підручнику висвітлено основні розділи педіатрії, серед яких: ендокринологічні захворювання, захворювання шкіри, респіраторні захворювання, кардіологічні та гастроентерологічні захворювання у дітей. До авторського колективу увійшли лікарі загальної практики, професіонали педіатричної галузі України. Видання рецензоване фахівцями ЄС та Канади і узагальнює досвід світової медичної спільноти у адаптованій до сучасної медичної практики та викладання в Україні формі.

Книга буде цікава для студентів старших курсів медичних університетів, лікарів-інтернів та початківців, педіатрів та лікарів загальної практики.

УДК 616–053.2(075)

ЗМІСТ

Авторський колектив	5
Умовні позначення та скорочення	9
Передмова	11

РОЗДІЛ 1. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

1.1. Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) <i>Кожевін Р.</i>	13
1.2. Болі в животі <i>Варзарь А.</i>	39
1.3. Неонатальні жовтяниці <i>Варзарь А.</i>	46
1.4. Гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) <i>Белоусова О., Солодовниченко І.</i> ...	55
1.5. Аутоімунний гепатит <i>Белоусова О., Бабаджанян О.</i>	64
1.6. Органічні захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки <i>Кожевін Р.</i>	74
1.7. Запальні захворювання кишечника <i>Кожевін Р.</i>	106
1.8. Целіакія <i>Романишин Я.</i>	149
1.9. Мальабсорбція вуглеводів <i>Урбонас В., Варнас Д.</i>	160

РОЗДІЛ 2. НЕФРОЛОГІЯ

2.1. Гломерулярні хвороби <i>Борисова Т.</i>	169
2.2. Нефротичний синдром <i>Борисова Т.</i>	190
2.3. Інфекції сечової системи у дітей <i>Борисова Т., Риков О.</i>	201
2.4. Синдром гематурії у дітей <i>Борисова Т.</i>	214

РОЗДІЛ 3. ІМУНОЛОГІЯ

3.1. Імунопрофілактика інфекційних хвороб <i>Лапій Ф., Тихолаз О.</i>	222
3.2. Первинні (вроджені) імунодефіцити <i>Бондаренко А., Лاپій Ф.</i>	244
3.3. Вторинні (набуті) імунодефіцити <i>Костюченко Л.</i>	263

РОЗДІЛ 4. ГЕНЕТИКА

4.1. Значення генетики для діагностики і лікування патологічних станів у педіатрії <i>Макух Г., Шаргородська Є.</i>	275
4.2. Генетичні методи обстеження <i>Макух Г., Шаргородська Є.</i>	285
4.3. Генетичний моніторинг. Скринінг <i>Макух Г., Шаргородська Є.</i>	294
4.4. Пренатальна діагностика <i>Макух Г., Шаргородська Є.</i>	296
4.5. Принципи медико-генетичного консультування. Показання. Клініко-генеалогічний метод (опис фенотипу, стигми) <i>Макух Г., Шаргородська Є.</i>	299

РОЗДІЛ 5. ДЕРМАТОЛОГІЯ

5.1. Плями на шкірі	Кушнір В.	303
5.2. Псоріаз	Калюжна Л.	313
5.3. Акне	Калюжна Л., Петренко А.	321
5.4. Кропив'янка: гостра та хронічна	Шарикадзе О.	330
5.5. Диференційна діагностика невусів	Кушнір В., Кушнір Н.	346
5.6. Фототерапія	Кушнір В.	359
5.7. Атопічний дерматит	Кушнір В., Катілов О., Клімішин М.	371
5.8. Себорейний дерматит	Кушнір В., Катілов О., Кушнір Н.	392
5.9. Синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермоліз у дітей	Катілов О., Варзарь А.	399
5.10. Хімічний опік борщівником у дітей	Катілов О., Мазулов О., Кушнір В.	412

РОЗДІЛ 6. ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

6.1. Кір	Незгода І., Асауленко А.	419
6.2. Скарлатина	Варзарь А., Катілов О.	432
6.3. Кашлюк (коклюш)	Варзарь А., Катілов О.	439
6.4. Вітряна віспа	Левицька Л.	447
6.5. Дифтерія	Онофрійчук О., Гончарук А.	458
6.6. Ієрсиніози	Незгода І., Науменко О.	470
6.7. Менінгококова інфекція	Онофрійчук О., Лобортас Ю.	483
6.8. Лайм-бореліоз	Бобрук С.	495
6.9. Вірусний гепатит А	Незгода І., Демчишин Я.	504
6.10. Вірусний гепатит В	Незгода І., Демчишин Я.	510
6.11. Вірусний гепатит С	Незгода І., Демчишин Я.	523
6.12. Мононуклеоз	Рикова С., Пилипко М., Катілов О.	534
6.13. Лихоманка без вогнища інфекції	Пеньков А., Кононенко О.	543
6.14. Туберкульоз у дітей	Рогач К.	549
6.15. Інфекційні (вірусні) екзантеми в практиці педіатра	Катілов О., Клімішин М., Лайко Л.	564
6.16. Гельмінтози	Варзарь А., Катілов О., Дмитрієв К.	579

РОЗДІЛ 7. ГЕМАТОЛОГІЯ. ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

7.1. Анемії	Цимбалюк-Волошин І.	600
7.2. Тромбоцитопенії	Цимбалюк-Волошин І.	640
7.3. Гемофілія	Цимбалюк-Волошин І.	657
7.4. Гостра лейкемія	Цимбалюк-Волошин І.	667
7.5. Синдроми вродженої кістково мозкової недостатності	Адилов М., Зубаренко О.	693

АВТОРСЬКИЙ КОЛЕКТИВ

Адиров Михайло – дитячий лікар-гематолог, асистент кафедри. Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня, Одеський національний медичний університет. Миколаїв, Україна.

Артеменко Євгенія – лікар-кардіолог дитячий, асистент кафедри. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.

Асауленко Алла – дитячий лікар-інфекціоніст, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Бабаджанян Олена – лікар-гастроентеролог, к.мед.н., доцент. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.

Барська Ліна – лікар-педіатр, к. мед. н. Приватний медцентр "Перший ГВ френдлі". Харків, Україна.

Басустогли Ахмет (Ahmet Basustaoglu) – д. мед. н., професор. Баскентський університет. Анкара, Туреччина.

Безугла Наталія – к. мед. н., доцент. Національний фармацевтичний університет. Харків, Україна.

Белоусова Ольга – лікар-гастроентеролог, д. мед. н., професор. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.

Березовська Олена – лікар, акушер-гінеколог, засновник і керівник Міжнародної Академії Здорового Життя. Торонто, Онтаріо, Канада.

Беш Леся – лікар-алерголог дитячий, д. мед. н., професор. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.

Біляєва Катерина – лікар-ендокринолог дитячий, асистент кафедри. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Медичний центр "Сучасна педіатрія Evidence", Вінниця, Україна.

Боброва Ксенія – лікар сімейної медицини. Приватний медцентр "Перший ГВ френдлі". Харків, Україна.

Бобрук Світлана – лікар-інфекціоніст, к. мед. н., доцент. ПП Медична Мережа "Світ здоров'я". Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Бойко Ярина – лікар-імунолог та ревматолог дитячий, д. мед. н., професор. Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.

Бондаренко Анастасія – лікар-інфекціоніст, д. мед. н., професор. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.

Борисова Тамара – лікар-педіатр, д. мед. н., професор. Дніпровський державний медичний університет. Дніпро, Україна.

Буренок Анастасія – лікар-педіатр. Приватна амбулаторія "Педіатр Плюс". Харків, Україна.

Бухаріна Євгенія – лікар-педіатр та неонатолог. Медична мержа "Добробут". Київ, Україна.

Буш Ендрю (Andrew Bush) – д. мед. н., професор. Імперський коледж і королівський госпіталь Бромптон. Лондон, Великобританія.

Валіуліс Арунас (Arunas Valiulis) – д. мед. н., професор. Клініка дитячих хвороб медичного факультету Вільнюського університету. Вільнюс, Литва.

Варзарь Андрій – лікар-анестезіолог дитячий. Клінічний діагностичний центр для дітей "Аспіромед". Кишинів, Молдова.

Варнас Домініка (Dominykas Varnas) – лікар-педіатр. Лікарня Вільнюського університету Клініка Сантара. Вільнюс, Литва.

Вдовіна Тетяна – лікар-педіатр. Приватний медцентр "Перший ГВ френдлі". Харків, Україна.

Веретельник Світлана – лікар, д. філ. н. Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова. Вінниця, Україна.

Вижга Юлія – лікар-кардіоревматолог, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Волошина Лідія – лікар-гастроентеролог дитячий, к. мед. н., доцент. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.

Гавриленко Юрій – лікар-отоларинголог, д. мед. н., доцент. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Медичний центр "Добробут". Київ, Україна.

Гончарова Юлія – лікар-педіатр, к. мед. н. Мережа дитячих клінік "Френдлік". Київ, Україна.

Гончарук Анна – лікар-педіатр, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Гречуха Євгеній – лікар-педіатр, аспірант. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.

Демчишин Ярослав – асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Дмитрієв Дмитро – лікар-анестезіолог, д. мед. наук, професор. ВНМУ ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології та ІТ. Вінниця, Україна.

Дмитрієв Костянтин – лікар-кардіолог. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, КНП "Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології". Вінниця, Україна.

Зборовська Ольга – лікар-кардіолог, к. мед. н. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; медичний центр "Інномед-педіатрія"; медичний центр "Сучасна педіатрія Evidence". Вінниця, Україна.

Зубаренко Олександр – д. мед. н., професор. Одеський Національний Медичний Університет. Одеса, Україна.

Зупанець Ігор – д. мед. н., професор. Національний фармацевтичний університет. Харків, Україна.

Зупанець Катерина – д. фарм. н., професор. Національний фармацевтичний університет. Харків, Україна.

Калюжна Лідія – лікар-дерматовенеролог, д. м. н., професор. Національний медичний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Клініка "Дерматологія професора Калюжної". Київ, Україна.

Катілов Олександр – лікар-педіатр, пульмонолог дитячий, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Медичний центр "Інномед-педіатрія". Вінниця, Україна.

Кірсанова Тетяна – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Приватний медцентр "Перший ГВ френдлі". Харків, Україна.

Климишин Юлія – лікар-кардіоревматолог, к. мед. н. ДУ "Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України". Київ, Україна.

Клімішин Михайло – лікар-педіатр. Медичний центр "Інномед-педіатрія". Вінниця, Україна.

Ключка Роман – лікар-педіатр. Приватна амбулаторія "Педіатр Плюс". Харків, Україна.

Ковальчук Павло – лікар-невролог дитячий. Медичний центр "Сучасна педіатрія Evidence", Центр сучасної діагностики "Нейромед", медичний центр "Інномед-педіатрія". Вінниця, Україна.

Кожевін Роман – лікар-гастроентеролог. Приватний кабінет лікаря, ФОП Кожевін Р. В. Одеса, Україна.

Комаровська Інна – лікар-офтальмолог, к. мед. н. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Кононенко Олена – лікар-педіатр, к. мед. н. Приватна амбулаторія "Педіатр Плюс". Харків, Україна.

Коноплицький Віктор – лікар-хірург, д. мед. н., професор. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Копанська Дзвенислава – лікар-оториноларинголог, віце президент Академії оториноларингології ЄВРОЛОР. Львівська обласна клінічна лікарня ОХМАТДИТ, Академія оториноларингології ЄВРОЛОР. Львів, Україна.

Костюченко Лариса – лікар-імунолог та алерголог дитячий, д. мед. н., професор. Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.

Кушнір Валерій – лікар-дерматолог. Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону. Вінниця, Україна.

Кушнір Наталія – асистент кафедри. Вінницький медичний фаховий коледж ім. акад. Д. К. Заболотного. Вінниця, Україна.

Крикунов Олексій – д. мед. н., ст. н. с., завідувач відділення хірургічного лікування інфекційного ендокардиту Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова. Київ, Україна.

Лаврова Оксана – лікар-педіатр. Приватний медцентр "Перший ГВ френдлі". Харків, Україна.

Лайко Лілія – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Лапій Федір – лікар-імунолог, к. мед. н., доцент. Національний медичний університет охорони здоров'я ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.

Левицька Лідія – лікар-педіатр. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Лига Ольга – лікар-пульмонолог дитячий. КНП ЛОР "Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр", Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів, Україна.

Лобортас Юліана – лікар-педіатр, старший лаборант кафедри дитячих інфекційних хвороб. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Мазулов Олександр – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня. Вінниця, Україна.

Макух Галина – д. біолог. н., старший науковий співробітник. ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України". Львів, Україна.

Малачкова Наталія – лікар-офтальмолог, д. мед. н., професор. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Науменко Ольга – к. мед. н., асистент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Незгода Ірина – лікар-інфекціоніст, д. мед. н., професор. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Онофрійчук Олена – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Пеньков Андрій – лікар-педіатр, к. мед. н. Приватна амбулаторія "Педіатр Плюс". Харків, Україна.

Петренко Анастасія – лікар-дерматовенеролог, к. м. н., асистент. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Клініка "Дерматологія професора Калюжної". Київ, Україна.

Риков Олексій – лікар-педіатр. Медична мережа "Добробут". Київ, Україна.

Рикова Станіслава – лікар-інфекціоніст, аспірант кафедри імунології та дитячих інфекцій НУОЗ ім. П. Л. Шупика. Медична мережа "Добробут". Київ, Україна.

Рогач Костянтин – лікар-педіатр. Приватний медичний центр "Parasim". Одеса, Україна.

Романишин Ярина – лікар-імунолог дитячий. Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр. Львів, Україна.

Романкевич Іванна – лікар-кардіоревматолог, к. мед. н. Медичний університет Маямі. Маямі, США.

Руденко Надія – лікар-педіатр, д. мед. наук., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.

Самофалов Дмитро – лікар-хірург дитячий, к. мед. н. Національна служба здоров'я України. Одеса, Україна.

Сличко Маріанна – лікаря-педіатр. ДУ "Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії". Київ, Україна.

Солодовниченко Ірина – лікар-гастроентеролог, к. мед. н. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, Україна.

Суворов Василь – лікар-ортопед, аспірант кафедри. ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України". Київ, Україна.

Тихолаз Оксана – лікар-педіатр, к. мед. н., доцент. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна.

Труба Ярослав – лікар-кардіохірург, к. мед. н. ДУ "Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України". Київ, Україна.

Урбонас Вайдотас (Vaidotas Urbonas) – лікар-гастроентеролог, д. мед. н., професор. Клініка дитячих хвороб медичного факультету Вільнюського університету. Вільнус, Литва.

Цимбалюк-Волошин Ірина – лікар-гематолог дитячий, к. мед. н. КНП ЛОР "Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр". Львів, Україна.

Шаргородська Євгенія – лікар-генетик, к. мед. н. Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України. Львів, Україна.

Шарікадзе Олена – лікар-алерголог, к. мед. н., доцент. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, Україна.

Шебеко Сергій – д. фарм. н., доцент. Національний фармацевтичний університет. Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації. Харків, Україна.

Шевченко Олександр – д. мед. н., оберарцт, завідувач педіатричної електрофізіологічної лабораторії. Соціально-педіатричний центр Інн-Зальцах-Ротт. Академічна лікарня Мюнхенського університету. Альтетінг, Німеччина.

Юрочко Федір – лікар-отоларинголог, д. мед. н. Львівська обласна клінічна лікарня ОХМАТ-ДИТ. Львів, Україна.

Навчальне видання

Катілов Олександр Васильович
Варзарь Андрій Вікторович
Валіулєс Арунас
Дмитрієв Дмитро Валерійович та ін.

Педіатрія

том II

За редакцією:

Катілова О., Варзаря А., Валіулєса А., Дмитрієва Д.

Редактори: *В. О. Парфенюк*
Коректор *Л. Я. Шутова*
Комп'ютерна верстка: *О. С. Парфенюк*

Підписано до друку 13.02.23. Формат 70×100/16. Папір офсетний.
Segoe UI. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 44,53. Зам. № 2305.

ПП "Нова Книга"
21029, м. Вінниця, вул. М. Ващука, 20
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 2646 від 11.10.2006 р.
(067) 6562650, (063) 5270178
E-mail: info@novaknyha.com.ua
www.nk.in.ua

4

РОЗДІЛ



Генетика

4.1. Значення генетики для діагностики і лікування патологічних станів у педіатрії

Питання охорони генетичного здоров'я людини перебувають у центрі уваги Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). За даними її статистики, що стосується генетики людини, реальний генетичний вантаж людської популяції становить близько 7% і включає в себе: новонароджених з хромосомними хворобами, викликаними геномними і хромосомними мутаціями; дітей з захворюваннями або аномаліями, детермінованими мутаціями генів; осіб, які страждають складно успадкованими психічними захворюваннями і розумовою відсталістю, та тих, спадковість яких обтяжена генетичними дефектами, що викликають хронічні і дегенеративні захворювання. Накопичений тягар генетичної патології, окрім розвитку генетично детермінованих хвороб, спричинює загибель ембріонів та плодів, смерть індивідів до настання репродуктивного віку, непліддя.

В Україні щорічно народжуються до 13 тис. дітей з природженою та спадковою патологією, ризик виникнення якої за останні десятиліття збільшився в 1,3 рази. За даними МОЗ України генетичні хвороби стабільно займають друге місце в структурі захворюваності дітей першого року життя.

Переважає більшість генетично детермінованих хвороб маніфестує уже в дитячому віці і відповідно можуть бути діагностовані уже від народження. У 4–6% дітей вроджені вади розвитку (включно зі спадковими) діагностують у неонаталь-

ному періоді, а у ще приблизно стільких виявляються протягом перших 5–10 років життя. Так в Україні в структурі захворюваності дітей першого року життя природжені вади розвитку (ПВР) становлять 2,9%, смертності – 3,1%, у структурі поширеності захворювань серед дітей 0–14 років – 1,27%, у структурі інвалідності – 19,7%.

Генетичні особливості людини в концепті її здоров'я, є в центрі уваги світової науки, проте основний поступ був зроблений при реалізації проекту "Геном людини", в результаті якого була повідомлена первинна структура ДНК усіх хромосом людини. Значний внесок у розвиток знань про спадкові хвороби людства зроблено у межах виконання міжнародного проекту *Human Variome Project* (www.human-variomeproject.org). Метою цього проекту є збір та аналіз даних про тип, частоту, фенотипи та клінічний ефект мутацій/ алейних варіантів генів. Проект проводиться шляхом міжнародного співробітництва за підтримки UNESCO та ООН для розвитку знань про геном людини в світі і для спільного використання в глобальних програмах охорони здоров'я.

Залежно від присутності та типу генетичної перебудови, захворювання людини поділяють на моногенні (зумовлені дефектом одного гена), хромосомні (зміна кількості та структури хромосом), хвороби порушення імпринтингу, мітохондріальні (мутації мітохондріальної ДНК). Більшість хвороб людини належить до мультифакторних патологій – зумовлю-

ються сумарною дією генів схильності та зовнішніх чинників, і саме цим хворобам присвячено основну частину підручника і до цієї групи належить більшість ВВР (вроджених вад розвитку). На відміну від мультифакторних хвороб, які є частими, класичні генетичні хвороби трапляються з нижчою частотою, є маловідомими, а частина з них представлена кількома унікальними випадками. Саме тому генетичні хвороби людини належать до так званих орфанних хвороб (рідкісних). 80% рідкісних захворювань мають генетичне походження і таким чином присутні протягом всього життя людини, навіть якщо симптоми не з'являються відразу. Діти складають близько 50% тих, хто страждає від рідкісних захворювань. 30% дітей з рідкісним захворюванням не доживають до свого 5-го дня народження. Рідкісні захворювання відповідальні за 35% випадків смерті в перший рік життя. Відомо понад 7000 різних видів рідкісних захворювань. 30 мільйонів чоловік у Сполучених Штатах та 30 мільйонів в Європі живуть з рідкісними захворюваннями (10% населення). Якщо б усі люди з рідкісними захворюваннями жили б в одній країні, це була б третя за чисельністю населення країна у світі. Міжнародні визначення з орфанних захворювань різняться. Так, у Сполучених Штатах орфанною вважається патологія, якщо це зачіпає менше 200 000 чоловік, у Великій Британії – 50 000 громадян. 80% всіх пацієнтів з рідкісним захворюванням уражені близько 350 рідкісними захворюваннями. Зважаючи на велику кількість, значну різноманітність, невисоку частоту нозологій, які належать до цієї групи, встановлення діагнозу та лікування цієї групи дітей є звичай клінічним та діагностичним викликом. Інформація про орфанні хвороби, діагностичні тести, можливе лікування, центри експертизи, клінічні дослідження, організації пацієнтів представлена на онлайн-ресурсі www.orphanet.com. Також є ряд ресурсів, які можна використати для

полегшення діагностики за наявності певних дизморфічних ознак. Світовою практикою є визначення так званих експертних центрів щодо певних нозологій – лікувально-діагностичні установи, які мають досвід та надають медичну допомогу пацієнтам з орфанними хворобами. У таких центрах ведуться реєстри випадків генетичних хвороб. Розробка ефективних протоколів лікування, запровадження нових засобів та медичних препаратів повинні ґрунтуватися виключно на принципах доказової медицини, що передбачають збір та детальний аналіз первинних даних, які у випадках орфанних хвороб є обмеженими через їх частоту. Досягненню цієї мети сприяють національні, регіональні, міжнародні реєстри пацієнтів з орфанними хворобами. Так, до прикладу, Європейський реєстр муковісцидозу (ECFSР) містить дані про перебіг хвороби у понад 42 000 пацієнтів з 35 країн протягом десяти років. Завдання реєстру полягає у вимірюванні, аналізі та порівнянні різних аспектів надання допомоги у різних центрах та країнах. Для цього збираються так звані демографічні дані (поточний вік, стать, генотип, вік і симптоми на момент постановки діагнозу); клінічні дані, які оновлюються раз на рік (функції легень, вага, зріст, інфекції); лікування та ускладнення. Ключовим для створення реєстру є відповідне програмне забезпечення для введення даних. Система повинна забезпечити захист даних, що можуть ідентифікувати пацієнта. Відповідно до правил захисту даних, дані, що зберігаються у реєстрі, повинні бути анонімними (тобто пацієнти не повинні бути ідентифіковані). Участь пацієнта чи його законних представників є ключовим фактором у створенні будь-якого реєстру пацієнтів, які повинні надати інформовану згоду на внесення показників та бути повідомлені щодо всіх планів зі збору та обробки їх даних. Реєстри випадків орфанних захворювань надають епідеміологічні та клінічні дані для визначення стандартів ді-

агностики і лікування генетичних хвороб, планування витрат на охорону здоров'я.

З 1 січня 2015 р. введено в дію Закон України від 15 квітня 2014 р. № 1213-VII "Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань". Відповідно до нього громадяни, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, безперерійно та безоплатно забезпечуватимуться необхідними для лікування цих захворювань ліками та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання відповідно до їх переліку та обсягів, затверджених МОЗ України, у порядку, встановленому Урядом. МОЗ України затверджує відповідний перелік, до якого увійшло на початку 27 рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. Оновлений перелік містить 256 найменувань орфанних захворювань.

Пренатальна діагностика

З 1979 року в 22 країнах Європи проводиться моніторинг за частотою народження дітей з вродженими вадами розвитку. Вся ця патологія враховується в єдиному європейському реєстрі – EUROCAT (*European surveillance of congenital anomalies* – Європейський реєстр вродженої патології). Для об'єктивізації досліджень в EUROCAT враховуються вади розвитку плода, які можуть впливати на формування прена-

тальної та малюкової смертності, а також призводити до інвалідизації. Поширеність вродженої патології за даними EUROCAT складає 23,9 на 1000 новонароджених. За даними ВООЗ, 17–42 % дитячої смертності припадає на частку вродженої патології (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667189/DOI:10.1136/archdischild-2016-311845>). Тому вивчення епідеміології вроджених вад розвитку, в тому числі і з хромосомними порушеннями; дослідження впливу різних нозологічних форм вродженої патології на перинатальну і дитячу смертність; встановлення нових тератогенних факторів ризику вроджених вад розвитку; розробка сучасних скринінгових програм для пренатальної діагностики і прегравідарного прогнозування для жінок, – є актуальним завданням сучасної медицини.

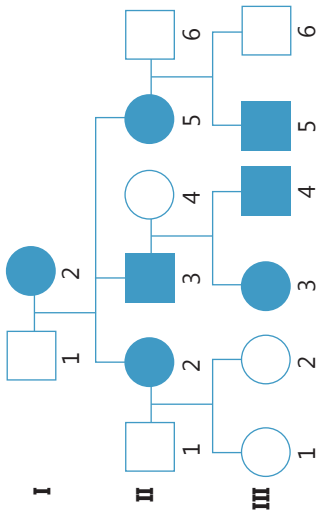
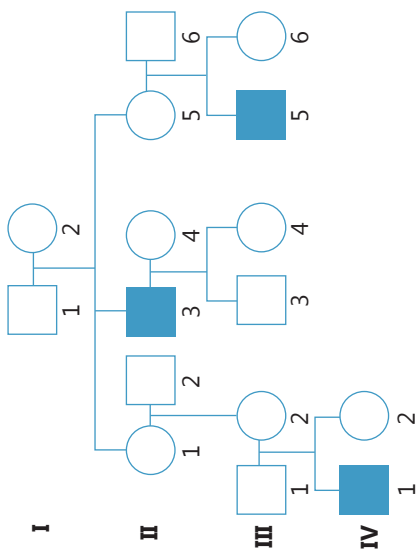
Єдиним шляхом зниження рівня вродженої та спадкової патології є *профілактичні заходи*, які розподіляються поетапно:

- прекоцепційна профілактика, яка включає, окрім санації сім'ї при плануванні вагітності, скринінг на виявлення носійства мутацій частих мовногенних захворювань;
- пренатальна діагностика вродженої та спадкової патології, яка забезпечує виявлення плодів, що мають вроджену та/або спадкову патологію, з подальшою хірургічною корекцією;
- скринуючі масові і селективні програми серед новонароджених дітей, які дозволяють виявити певні патологічні стани і забезпечити вчасну медичну допомогу хворим дітям;

Таблиця 4.1. Класифікація хвороб залежно від присутності та типу генетичної перебудови

Моногенні	Хромосомні	Хвороби порушення імпринтингу	Мітохондріальні	Мультифакторні
Зумовлені дефектом одного гена	Зміна кількості та структури хромосом	Епігенетичні зміни	Мутації мітохондріальної ДНК	Сумарна дія генів схильності та зовнішніх чинників

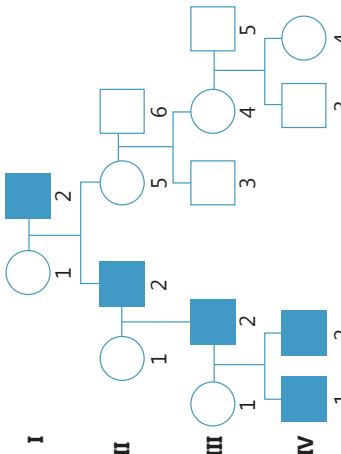
Таблиця 4.2. Типи успадкувань моногенних хвороб людини

Властивості та ризики		Приклади
Аутосомно-домінантний		
		• Ахондроплазія • Синдром Марфана • Хорея Гентінгтона • Нейрофіброматоз I типу • Анемія Даймонда – Блекфана • Синдром Кліпеля – Фей-ля та ін.
Досліджувана хвороба присутня в кожному поколінні незалежно від статі. Ризик успадкування хвороби: • 50 %, якщо один із батьків гетерозиготний, а інший – гомозиготний за рецесивним алелем (як на схемі); • 75 %, якщо обоє батьків гетерозиготні; • 100 %, якщо хоча б один із батьків гомозиготний за домінантним алелем (на практиці зустрічаються вкрай рідко)		
Аутосомно-рецесивний		
		• Муковісцидоз • Фенілкетонурія • Спінальна м'язова атрофія • Хвороба Гоше • Хвороба Канавана • Синдром Смітта – Лемлі – Опіца • Хвороба Німана – Піка • Хвороба Тея – Сакса • Серпоподібноклітинна анемія та ін.
Досліджувана хвороба наявна не в кожному поколінні, дитина з ознакою може народитися у батьків, у яких вона відсутня (гетерозиготні носії), ознака зустрічається з однаковою частотою незалежно від статі та спостерігається по горизонталі. Ризик успадкування хвороби: • 25 %, якщо обоє батьків здорові (гетерозиготні); • 50 %, якщо один із батьків хворий (гомозиготний), а інший – здоровий носій (гетерозиготний за цим рецесивним алелем); • 100 %, якщо обоє батьків хворі (гомозиготи за рецесивним алелем)		

Таблиця 4.2. Типи успадкувань моногенних хвороб людини

Приклад родоводу	Властивості та ризики	Приклади
	X-зчеплений рецесивний Досліджувана хвороба наявна не в кожному поколінні, дитина з ознакою може народитися у батьків, у яких вона відсутня; хворіють переважно чоловіки, а жінки зазвичай є носіями гена хвороби. Ризик успадкування ознаки\хвороби: у чоловіка без хвороби та жінки-носія алеля ознаки вірогідність народження хлопчика з ознакою становить 50% від усіх хлопців та 25% від усіх дітей.	- Міопатія Дюшена - Хвороба Бругона - Гемофілії А та В - Синдром Морріса та ін.
	X-зчеплений домінуючий Досліджувана ознака проявляється в кожному поколінні; у дітей ознака\хвороба буває тоді, коли її нестиме хоча б один із батьків. Ризик успадкування ознаки\хвороби: - батько-носіє ознаки передає її лише дочкам у 100%; - мати-носієй ознаки може передати її половині своїх дітей незалежно від статі.	- Гіпофосфатемічний рахіт - Синдром Корнаді – Гюнгермана та ін.

Таблиця 4.2. Типи успадкувань моногенних хвороб людини

Приклад родооводу	Властивості та ризики	Приклади
У-зчеплений 	Досліджувана ознака наявна у всіх чоловіків в усіх поколіннях. Ризик успадкування ознаки\хвороби: у чоловіка з ознакою вірогідність народження хлопчика з ознакою становить 100%, усі дівчатка народяться без досліджуваної ознаки\хвороби.	- Порушення сперматогенезу - Спадковий пігментний ретиніт - Гіпертрихоз вухних раковин та ін.

- рання хірургічна корекція вроджених вад розвитку.

Сукупність методів, спрямованих на профілактику, діагностику та лікування вроджених та/або спадкових захворювань, називають пренатальною діагностикою. Основна її мета – надання точної інформації, яка полегшить надання оптимізованої допомоги з найкращим результатом як для матері, так і для плода. Важливими завданнями медико-генетичного консультування є оптимізація діагностики, прогнозування і своєчасного лікування вродженої патології.

Методи пренатальної діагностики розділяються на непрямі, коли об'єктом дослідження є вагітна жінка, і прямі, коли досліджується сам плід. Слід пам'ятати, що основне призначення непрямих методів – відбір жінок груп високого ризику для медико-генетичного консультування, подальшого поглибленого обстеження та спостереження. Прямі методи бувають неінвазивні (УЗД, КТГ та ін.) та інвазивні (біопсія ворсин хоріона, плаценти, амніоцентез, кордоцентез).

Прямі методи пренатальної діагностики:

1. Ультразвукове обстеження (УЗД).
2. Ехо-кардіографія (Ехо-КГ).
3. Рентгенографія плода.
4. Магнітно-резонансна томографія (МРТ).
5. Кардіотокографія (КТГ).
6. Біопсія тканин плода (біопсія ворсин хоріона, плаценти, амніоцентез, кордоцентез).

Непрямі (материнські) методи пренатальної діагностики:

1. Клініко-генеалогічний.
2. Акушерсько-гінекологічний.
3. Бактеріологічний, імунологічний, серологічний.
4. Біохімічний скринінг маркерів крові вагітної.

Оскільки вроджені вади розвитку та хромосомні аномалії можуть виникати у будь-якої жінки, розроблено методи виявлення груп ризику розвитку найбільш значущих хромосомних аномалій за допомогою пренатального скринінгу. Планові рутинні обстеження вагітних зі сторони генетики починаються в 11–13 тижнів гестації, коли вагітна проходить так званий скринінг I триместру. Він включає проведення УЗД та дослідження біохімічних маркерів сироватки крові вагітної. Ультразвуковий скринінг вагітних створив умови для проведення оцінки внутрішньоутробного плода в той період його життя, коли маніфестує більшість вад розвитку, які можливо візуалізувати та визначити їх ізольований або множинний характер, що, з одного боку, дає можливість дослідити сам процес маніфестації вад, а з другого – вирішити тактику ведення вагітності залежно від характеру патології (*Діагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених* / О. П. Волосовець, Г. С. Сенаторова, М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко: навч. посібник. Х., 2013. 108 с.).

На УЗД в 11–13 тижнів можна виявити деякі вроджені вади розвитку, а також вимірюють важливі ультразвукові маркери хромосомної патології: комірцевий простір, носову кісточку, кровоплин у венозній протоці та трикуспідальну регургітацію. Окрім цього, для визначення ризику ускладнень перебігу вагітності, а саме – прееклампсії, при проведенні УЗД вимірюють кровоплин у маткових артеріях.

Біохімічний скринінг I триместру включає визначення PAPP-білка (асоційований з вагітністю протеїн-А плазми) та β ХГ (В-субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини) в 11–13 тижнів гестації. Розрахунки даного тесту ґрунтуються на визначенні МоМ (*multiple of median*) – медіанної концентрації аналіту для конкретного терміну вагітності. Нормою для кожного білка вважають значення 0,5–2,5 МоМ. Важливо зазначити, що біохімічний скринінг дає ін-

формацію лише про ризик деяких хромосомних патологій, а саме: синдром Дауна, Едвардса, Патау. Задля розрахунку ризику прееклампсії та синдрому затримки розвитку плода (СЗРП), що також може бути одним із факторів патології плода, проводять дослідження ще одного білка сироватки крові вагітної – плацентарного фактора росту (*PLGF – Placental Growth Factor*).

Після отримання результатів першого скринінгу розраховуються індивідуальний ризик для пацієнтки залежно від її віку, анамнезу, кількості плодів, ультразвукових та біохімічних даних. Для такого розрахунку використовують спеціальні комп'ютерні програми, наприклад, Astraia (Німеччина). Порогове значення ризику (*cut-off*) становить 1:50–1:270 за різними рекомендаціями (МВРЗ). Жінкам, які потрапили в групу високого ризику ($> 1:50$), має бути запропонована інвазивна пренатальна діагностика: біопсія ворсин хоріона з наступним цитогенетичним дослідженням в 11–13 тижнів, або амніоцентез + цитогенетичне дослідження в 16–18 тижнів.

Жінкам, що потрапили у групу середнього ризику (1:51–1:1000), пропонується проведення рутинного скринінгу II триместру, чутливість якого до анеупloidії 21 хромосоми складає близько 65%, або проведення скринінгового неінвазивного пренатального тесту фетальної ДНК (НІПТ) з чутливістю 99% до анеупloidії 21 хромосоми. Слід зазначити, що з 2014 року Американський коледж медичної генетики (ACMG) та Королівський коледж акушерства та гінекології (RCOG) рекомендують застосовувати високочутливий тест фетальної ДНК рутинно усім жінкам з 10 тижня гестації, замість стандартних біохімічних скринінгів, оскільки НІПТ має високу чутливість та специфічність щодо найчастіших хромосомних анеупloidій.

НІПТ (неінвазивний пренатальний тест), як і інші скринінгові тести, не є діагностичним, однак його використання зменшує кількість інвазивних процедур, які у свою

чергу мають ризик ускладнення 0,5–4% (МВР4) (загроза переривання вагітності). У разі позитивного результату НІПТ обов'язковим є проведення підтверджуючої інвазивної пренатальної діагностики (амніоцентез з каріотипуванням плода).

Вагітним невисокого ризику проводять біохімічний скринінг II триместру: аFP (альфа-фетопротеїн), βХГ, некон'югований естріол в 16–18 тижнів та УЗД з доплерометрією в 19–20 тижнів, що дає можливість виявити ізольовані та множинні вроджені вади розвитку, а також запідозрити анеуплоїдії 13 та 18 хромосом. Чутливість біохімічного скринінгу II триместру щодо найчастіших анеуплоїдій нижча порівняно

з біохімічним скринінгом I триместру (Kypros H. Nicolaides Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diagn* 2011; 31: 7–15), однак підвищений рівень аFP ($> 2,5$ МоМ) дозволяє запідозрити відкриті дефекти невральної трубки та передньої черевної стінки. Після проведення скринінгу II триместру вагітній розраховується сукупний індивідуальний ризик і при необхідності, рекомендується проведення дообстежень (за індивідуальними показами).

Вагітним з індивідуальним ризиком хромосомної патології у плода $> 1:50$ – рекомендовано проведення інвазивної пренатальної діагностики, а вагітним з ризиком cut-off 1:300 – проведення НІПТ.



Рис. 4.1. Алгоритм пренатальної діагностики хромосомних аномалій

Для ефективного пренатального скринінгу мають бути дотримані наступні умови:

- поєднання біохімічного та ультразвукового обстежень як єдиний скринінговий комплекс;
- скринінги повинні проводитись з чіткою прив'язкою до даних фетометрії з урахуванням кількості плодів;

- дотримання лабораторно-діагностичних стандартів;
- використання надійних алгоритмів розрахунку ризиків.

У випадку виявлення вродженої вади розвитку у плода при проведенні ультразвукового скринінгу важливе значення для прогнозу здоров'я дитини матиме

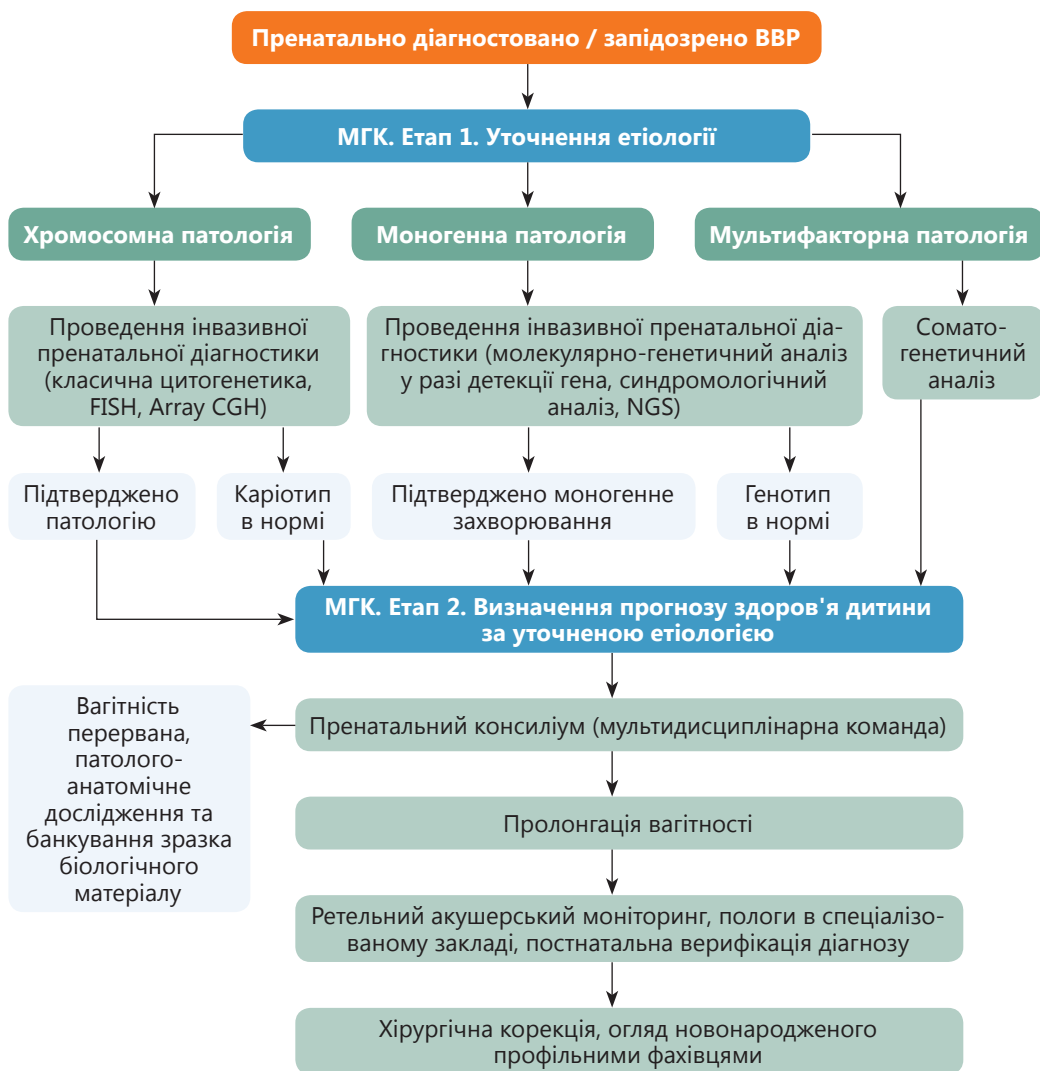


Рис. 4.2 . Алгоритм медико-генетичного консультування жінок з вродженою вадою розвитку у плода

встановлення етіології ВВР. Рішення щодо проведення дообстежень вирішується індивідуально на медико-генетичному консультуванні. Для загального прикладу на рисунку 4.2 наведено алгоритм медико-генетичного консультування жінок з вродженою вадою розвитку у плода. Слід наголосити, що за рекомендацією Американського коледжу медичної генетики рекомендовано проведення хромосомного мікроматричного аналізу як тесту вибору першої ланки у випадках виявлення ВВР.

Важливим етапом медико-генетичного консультування вагітних є пре-тест та пост-тест консультування. Жінки повинні бути проінформовані про поширеність та клінічний прояв захворювання, що підлягає скринінгу, та про пренатальну ефективність (частота виявлення патології та хибнопозитивних результатів, обмежувальна здатність методу). Їм має бути запропоновано рекомендований алгоритм дій після отримання результатів скринінгу. Це дозволяє жінці приймати обґрунтоване рішення. Вибір проходження процедури

скринінгу (визначення ризиків народження хворої дитини) залежить від батьків, і їхнє бажання має бути дотриманим.

Основний ефект пренатальної діагностики стосується зниження кількості вроджених вад розвитку, особливо важких форм, які можна діагностувати внутрішньоутробно. Ще одна область впливу – постнатальна терапія, від своєчасності якої залежить доля дітей, які народилися з ВВР. Кваліфікована неінвазивна та інвазивна пренатальна діагностика з встановленням діагнозом дозволяє своєчасно організувати професійну допомогу дітям з ВВР, пологи в спеціалізованих центрах, які мають можливість для такої терапії або хірургічного втручання, і сприяти покращенню показників перинатальної захворюваності та смертності (*Шаргородська Є. Б. Роль материнських чинників та поліморфних варіантів генів однокислого метаболізму (MTHFR, MTHFD1) та фактора росту ендотелію (VEGF) у визначенні ризику вроджених вад серця у плода: дис. канд. мед. наук: 03.00.15 / Шаргородська Євгенія Борисівна – Київ, 2020. – 164 с.)*