

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

имени академика Е.М. Лукьяновой

9 771992 589002



## 2 (70) 2017

Наш подписной индекс 22811

**АКУШЕРСТВО**

**ПЕРИНАТОЛОГИЯ**

**ПЕДИАТРИЯ**

Журнал «Перинатология и Педиатрия» реферируется и индексируется:



# Утрожестан®

оригінальний  
біоідентичний  
прогестерон

- ☾ Препарат вибору\* для успішної імплантації та збереження вагітності протягом усього періоду<sup>1-8</sup>
- ☾ 30 років застосування у клінічній практиці
- ☾ Клінічно підтверджена безпека для матері та плоду (доказовий рівень 1)<sup>9-10</sup>



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

**УТРОЖЕСТАН®**  
Оригінальний мікронізований прогестерон  
Один прогестерон  
на всю вагітність

\* Для жінок групи ризику

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

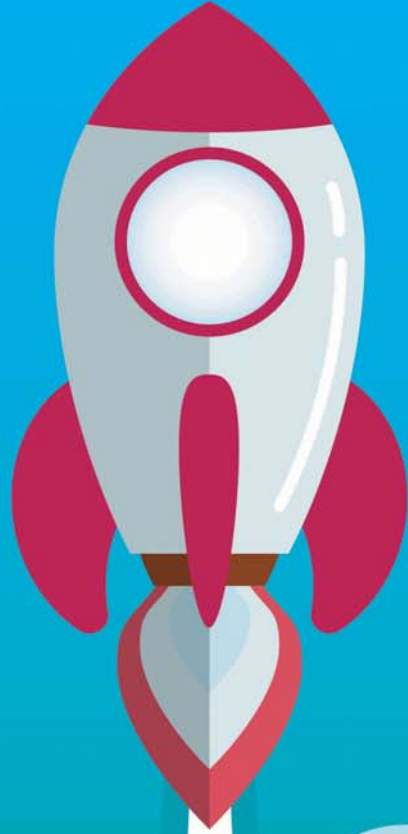


# ВІБУРКОЛ

Комплексний гомеопатичний препарат

**-Heel**   
Healthcare designed by nature

## РЯТУВАЛЬНА МІСІЯ ЗАВЕРШИТЬСЯ УСПІШНО!



## ОДИН РУХ — І НІХТО НЕ ПЛАЧЕ

Препарат протизапальної, знеболювальної,  
седативної, дезінтоксикаційної  
та спазмолітичної дії

### Для дорослих та дітей

**Увага!  
З народження!**



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Вибуркол, супозиторії ректальні.

Р.П. №UA 6662/01/01 від 15.06.12. Склад. Діючі речовини: Atropa belladonna D2, Calcium carbonicum Hahnemanni D8, Matricaria recutita D1, Plantago major D3, Pulsatilla pratensis D2, Solanum dulcamara D4. Побічні ефекти: у дуже поодиноких випадках можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ», Німеччина.

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

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

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

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

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

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

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

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

**ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»**

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

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

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

Протокол № 4 від 20.03.2017 р.

Підписано до друку 20.06.2017 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об'єм л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №26.06/01 від 26.06.2017  
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.  
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-5244

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

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

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 2017  
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2017

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

# PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA

## Scientific and Practical journal

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

### EDITORIAL BOARD:

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

### EDITORIAL STAFF:

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

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

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

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 4 from 20.03.2017  
Passed for printing 20.06.2017

#### Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13,95.  
Total circulation is 5 000 copies.  
Ord. No. 26.06/01 from 26.06.2017  
Printed in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44  
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

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

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

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

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2017  
©Group companies Med Expert, LLC, 2017

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

Kiev 2017

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

# ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

# PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

## 2 (70) 2017

### СОДЕРЖАНИЕ

#### КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Тазовое предлежание:  
за и против родоразрешения  
через естественные родовые пути**

7

### АКУШЕРСТВО

#### МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ

*Khalil A., M. Rodgers, Baschat A., Bhide A., Gratacos E., Hecher K., Kilby M.D., Lewi L., Nicolaidis K. H., Oepkes D., Raine-Fenning N., Reed K., Salomon L.J., Sotiriadis A., Thilaganathan B., Ville Y.*

**Практические рекомендации  
Международной ассоциации ультразвуковой  
диагностики в акушерстве и гинекологии:  
Многоплодная беременность**

#### МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

*Давыдова Ю.В., Огородник А.А.,  
Лукьянова И.С., Сиромаха С.О.*

**Сросшиеся близнецы:  
диагностика и акушерская тактика**

*Лазоришинец В.В., Давыдова Ю.В.,  
Крикунов А.А., Огородник А.А., Кравченко В.И.*  
**Периоперационная профилактика  
акушерских и перинатальных осложнений  
при выполнении операций с использованием  
искусственного кровообращения  
в период гестации**

*Давыдова Ю.В., Огородник А.А.,  
Лиманская А.Ю., Байдер А.К., Бутенко Л.П.*  
**Профилактика акушерских осложнений  
при анемии хронического заболевания**

#### БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

*Подольский Вл.В., Подольский В.В.,  
Дербак А.В., Свята О.П., Красюк І.В.*

**Сучасні можливості лікування  
папіломавірусної інфекції у вагітних**

*Деменіна Н.К., Іщенко Г.І.*  
**Сучасна діагностика та лікування  
передчасного розриву плодових оболонок  
(огляд літератури)**

### CONTENTS

#### HEAD EDITOR COLUMN

**The pelvic placement of the fetus:  
all for and against of the delivery through  
the natural birth canal**

### OBSTETRICS

#### THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

10 *Khalil A., M. Rodgers, Baschat A.,  
Bhide A., Gratacos E., Hecher K.,  
Kilby M.D., Lewi L., Nicolaidis K. H.,  
Oepkes D., Raine-Fenning N.,  
Reed K., Salomon L.J., Sotiriadis A.,  
Thilaganathan B., Ville Y.*

**ISUOG Practice Guidelines:  
Role of ultrasound  
in twin pregnancy**

#### MULTIDISCIPLINARY APPROACH

26 *Davydova Iu.V., Ogorodnyk A.A.,  
Lukyanova I.S., Siromaha S.O.*  
**Preterm birth: the impact  
on the health of women and children**

32 *Lazorishynets V.V., Davydova Iu.V.,  
Krykunov A.A., Ogorodnyk A.O., Kravchenko V.I.*  
**Perioperative prevention  
of obstetric and perinatal complications  
in pregnant undergoing extracorporeal  
circulation interventions**

37 *Davydova Iu.V., Ogorodnyk A.A.,  
Limancka A.Yu., Bayder A.K., Butenko L.P.*  
**Prophylactics of obstetric disorders  
in anemia of chronic disease**

#### A HIGH RISK PREGNANCY

42 *Podolskyi V.I., Podolskyi V.V.,  
Derbak A.V., Svyata O.P., Krasuk I.V.*  
**Modern options of the human papillomavirus  
infection treatment in pregnant women**

48 *Demienina N.K., Ishchenko A.I.*  
**Modern diagnosis and treatment  
of preterm premature rupture of membranes  
(a literary review)**

## АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Лиманська А.Ю

**Вплив використання деяких антиаритмічних препаратів на тонус і скоротливу діяльність матки (експериментальні дослідження)**

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Дронова В.Л., Дронов О.І.,  
Теслюк Р.С., Мокрик О.М.

**Психологічний стан пацієнток із гінекологічною, хірургічною та поєднаною гінекологічною патологією в перед- та післяопераційному періодах у поєднанні з визначеними у них показниками гормонального гомеостазу**

Сюсюка В.Г.

**Оцінка параметрів вегетативного балансу та активності регуляторних систем у вагітних з урахуванням їх психоемоційного стану**

## ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Лиманська А.Ю, Байдер А.К.

**Преконцепційна профілактика венозного тромбоемболізму у жінок з тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі**

Огородник А.А., Давыдова Ю.В.

**Эффективность итраконазола в прекоцепционной профилактике рецидивирующего вульвовагинального кандидоза**

## OBSTETRICAL CARDIOLOGY

53 *Limanskaya A.Yu*

**Influence of Some Antiarrhythmic Drugs on Uterine Tonus and Contraction (An Experimental Research)**

## THE FEATURES OF THE PSYCHOSOMATIC CONDITIONS

58 *Dronova V., Dronov A.,  
Teslyuk R., Mokryk A.*

**Psychological status of female patients with gynecological, surgical and combined gynecological pathology in pre- and postoperative periods in combination with detection their hormonal homeostasis**

64 *Syusyuka V.G.*

**Parameters estimation of vegetative balance and activity of regulatory systems of pregnant women in view of their psychoemotional state**

## PRECONCEPTION CONSULTING

69 *Lymanska A.Yu., Bayder A.K.*

**Preconception prophylactics of venous thromboembolism in women with thromboembolic events in history**

74 *Ogorodnyk A.A., Davydova Iu.V.*

**Efficacy of Itraconazole in Preconceptional Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis**

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ

### ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Волик Н.К.

**Ехографічний моніторинг мезенхімальної дисплазії плаценти**

### ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

Задорожна Т.Д., Туманова Л.Є.,  
Коломієць О.В., Килихевич С.М., Стратійчук Г.Г.

**Патоморфологічні особливості плацент у роділь з ендокринною неплідністю в анамнезі**

Живецька—Денисова А.А., Воробйова І.І.,  
Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В.

**Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування**

### ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

## PERINATOLOGY

### PRENATAL DIAGNOSIS

80 *Volyk N.K.*

**Echographic monitoring of placental mesenchymal dysplasia**

### PREVENTION OF PERINATAL LOSSES

84 *Zadorozhna T.D., Tumanova L.E., Kolomiets O.V.,  
Kylyhevykh S.M., Stratiychuk H.H.*

**Placental Pathomorphological Peculiarities in Parturient Women with the History of Endocrine Infertility**

91 *Zhivetskaya-Denisova A.A., Vorobyova I.I.,  
Tkachenko V.B., Rudakova N.V.*

**Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment**

### 99 NEWSLINE

## ПЕДИАТРИЯ

### НЕОНАТОЛОГИЯ

Яновська Г.О., Гречаніна О.Я.,  
Гречаніна Ю.Б., Здибська О.П.

**Зміни метаболізму амінокислот при перинатальній гіпоксично-ішемічній енцефалопатії та їх залежність від ступеня морфологічних змін головного мозку за даними нейросонографії**

## PEDIATRICS

### NEONATOLOGY

102 *Yanovskaya G.O., Grechanina O.Ya.,  
Grechanina Yu.B., Zdybskaya O.P.*

**Metabolic changes of amino acids in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and their dependence on the severity of morphological changes in the brain according to neurosonography**

Слепов О.К., Мигур М.Ю., Журавель А.О.  
**Фактори ризику та їх вплив на результати хірургічного лікування низької природженої обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей**

108 *Slieпов O.K., Migur M.Yu., Juravel A.O.*  
**Risk factors and their influence on surgical results of congenital jejunoileal obstruction in infants**

Бабінцева А.Г.  
**Стан ренальної гемодинаміки у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією**

113 *Babintseva A.G.*  
**Status of renal hemodynamics in a full-term newborns with perinatal pathology**

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

## ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

Ошлянская Е.А., Омельченко Л.И., Людвик Т.А.  
**К вопросу дифференциальной диагностики суставного синдрома у детей: паранеопластический артрит**

121 *Oshlyanska O.A., Omelchenko L.I., Ljudvik T.A.*  
**On the question of differential diagnostics of articular syndrome in children: paraneoplastic arthritis**

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Кізляк-Бубряк М.Е.  
**Перинатальна неврологія та орфанні захворювання в Україні: проблеми та перспективи**

126 *Kirilova L.G., Miroshnikov O.O., Yuzva O.O., Kizlyak-Bubryak M.E.*  
**Perinatal neurology and orphan diseases in Ukraine: problems and perspectives**

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

## GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Березенко В.С., Ткалик О.М., Россоха З.І.  
**Особенности функционального stanu печени у детей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів системи детоксикації**

134 *Berezenko V.S., Tkalik E.N., Rossokha Z.I.*  
**Peculiarities of the functional state of liver in children with inflammatory bowel diseases depending on variants of detoxification system gene polymorphism**

Лукашук В.Д., Алі Самех Алі, Шевцова О.М., Баб'як В.І., Палагнюк Н.О.  
**Клінічне значення *Helicobacter pylori*-статусу дітей з функціональною диспепсією та з хронічним гастритом**

140 *Lukashuk V.D., Ali Sameh Ali, Shevtsova O.M., Babyak V.I., Palahniuk N.O.*  
**Clinical relevance of *Helicobacter pylori* status in children with functional dyspepsia and chronic gastritis**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## CLINICAL CASE

Дудник В.М., Руденко Г.М., Калінчук О.О.  
**Безоари шлунково-кишкового тракту у дітей. Клінічний випадок**

147 *Dudnyk V.M., Rudenko H.M., Kalinchuk O.O.*  
**Bezoars of gastrointestinal tract in children: A case report**

Слепов О.К., Пономаренко М.В., Коцовський В.В., Маркевич О.В., Шипот О.Г.  
**Успішна лапароскопічна нефректомія в дитини раннього віку з лівобічним термінальним гідронефрозом**

150 *Slieпов O.K., Ponomarenko M.V., Kotsovskiy V.V., Markevych O.V., Shypot O.G.*  
**Successful laparoscopic nephrectomy in an infant with left-sided end-stage hydronephrosis**

## ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: [www.smartpress.com.ua/](http://www.smartpress.com.ua/)** или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.  
Подписной индекс журнала «ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ» — **22811**



## Тазовое предлежание: за и против родоразрешения через естественные родовые пути

Учитывая возрастание частоты выполнения абдоминального родоразрешения, продолжается поиск путей снижения проведения операции кесарева сечения (КС) во время первых родов.

Также продолжают дискуссии о лучшем варианте родоразрешения при тазовом предлежании и доношенной беременности.

В рекомендациях АСОГ (Американский колледж акушеров-гинекологов, №340, 2006) содержится информация о том, что в 2002 г. в США частота выполнения КС при одноплодной беременности в тазовом предлежании составила 86,9%. Даже в академических центрах эта цифра очень высока, поэтому имеются ограниченные ресурсы для преподавания резидентам техники оказания помощи при тазовых предлежаниях.

В 2000 г. проведено большое мультицентровое рандомизированное клиническое исследование (Term Breech Trial) для разработки стратегии в отношении ведения родов в тазовом предлежании. В этом исследовании доказана большая частота перинатальной, неонатальной смертности и тяжелой младенческой заболеваемости в группе планируемых вагинальных родов в сравнении с планируемым КС (5% против 1,6%), а также не отмечено разницы в материнской заболеваемости и смертности в исследуемых группах. В рекомендациях АСОГ записано, что решение о варианте родоразрешения зависит от опыта врача; КС будет предпочтительной формой родоразрешения, так как снижается опыт вагинального родоразрешения; плановые вагинальные роды при доношенной одноплодной беременности должны быть записаны в документации госпиталя, предоставляющего услуги; женщине должна быть предоставлена информация, что риск перинатальной, неонатальной смертности или неонатальной заболеваемости выше при вагинальных родах.

В исследовании PREMODA, включающем данные 8105 женщин из 174 центров Франции и Бельгии, не получено данных о значитель-

ном превышении перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости в группе вагинальных родов по сравнению с группой КС. В данном исследовании в 82% случаев использовалась радиопельвиометрия. Перед родами и в начале первого периода родов проводилось УЗИ, а в родах — тщательный мониторинг ЧСС. Из 2526 женщин с планируемыми вагинальными родами 71% родили через естественные родовые пути.

В рекомендациях Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Великобритания, №20b, 2006) описаны результаты приведенных выше исследований и говорится о том, что в учреждении, где есть подготовленные специалисты и условия для оказания качественной помощи при тазовом предлежании, при тщательной оценке факторов риска и включении женщины в группу планируемых вагинальных родов, возможно их безопасное проведение.

Кроме того, основываясь на исследовании, проведенном в Нидерландах, сделано заключение, что после Term Breech Trial в течение 4 лет 8500 плановых КС предотвратили 19 случаев перинатальной смертности, при этом было 4 материнские потери, которых можно было бы избежать. Также было вычислено, что при будущих беременностях 9 перинатальных смертей могут случиться из-за проблем с послеоперационным швом и 140 женщин могут иметь жизнеугрожающие состояния из-за возможных нарушений шва.

Что касается положения женщины в родах, то наибольший опыт имеется при дорсальной или литотомической позиции, и хотя некоторые авторы рекомендуют положение вертикально, нет данных об эффективности данной стратегии. Также в рекомендациях Королевского колледжа акушеров-гинекологов внимание уделяется методам обучения врачей тактике и пособиям при оказании помощи при тазовых предлежаниях в условиях снижения возможности адекватно присутствовать в клинических условиях и непосредственно учиться.

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кокрановский обзор (G.J. Hofmeur, 2015) основан на результатах трех исследований (2396 пациенток), показавших, что 45% женщин с запланированным родоразрешением через естественные родовые пути проведено КС, а женщинам, у которых было запланировано КС, оперативное вмешательство проведено в 91% случаев. Авторами сделан вывод о том, что в условиях низкой национальной перинатальной смертности политика планового КС (исключение — летальные врожденные аномалии развития) снижает частоту перинатальной, неонатальной смертности и младенческой заболеваемости, но данный эффект отсутствует в странах с высоким национальным показателем перинатальной смертности (разница между этими подгруппами была высокой ( $\chi^2=8,01$ ,  $df=1$  ( $P=0,005$ ),  $I^2=87,5\%$ )).

В работе, опубликованной в 2016 г в BJOG (British Journal of Obstetrics and Gynecology) Y. Verhan и соавт., представлен метаанализ 27 наблюдений и интервенционных исследований, которые убедительно показали, что при запланированном КС более чем вдвое снижается риск перинатальной смертности и заболеваемости по сравнению с запланированными родами через естественные родовые пути.

В действующих рекомендациях RANZCOG (Королевский колледж акушеров-гинекологов Австралии и Новой Зеландии) указано, что «при соблюдении строгих критериев до и во время родов можно предложить запланированные роды через естественные родовые пути при доношенной одноплодной беременности группе женщин, соответствующим образом консультированным и отвечающим критериям отбора, в учреждениях, где имеется подготовленный персонал и инфраструктура для оказания помощи при таком виде родоразрешения».

Для выработки дальнейшей тактики ведения родов в тазовом предлежании в Австралии выполнено сравнительное исследование, направленное на сопоставление материнских и перинатальных исходов планового оперативного родоразрешения (настрой женщины), родоразрешения через естественные родовые пути (настрой женщины), без четких намерений женщины.

Критериями исключения для родов через естественные родовые пути были: предыдущее мертворождение, предшествующее КС, анома-

лия таза матери, экстрагенитальная патология (гипертония, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, щитовидной железы, аутоиммунные заболевания), осложнения беременности (гипертензивные осложнения беременности, гестационный диабет, плацента praevia), показание для КС — дистресс плода без родовой деятельности.

Способ родоразрешения разделялся на: 1) намерение рожать через естественные родовые пути (спонтанные неосложненные роды через естественные родовые пути при одноплодной беременности в тазовом предлежании, готовность к родоусилению или индукции родов); 2) запланированное КС без родовой деятельности; 3) женщины с неопределенным намерением в отношении родов, начало спонтанных родов и выполнение КС.

Выявлено, что в группе с намерением рожать через естественные родовые пути в два раза выше риск неонатальной заболеваемости, чем в группе с запланированным КС.

Заболеваемость новорожденных при планируемых вагинальных родах была выше, чем при запланированном КС, для женщин, отвечающих критериям отбора для вагинальных родов (1,6% против 0,4%), а также выше материнская заболеваемость (8,2% против 4,8%); частота послеродового кровотечения >1500 мл была выше в группе планируемых вагинальных родов (0,8% против 0,4%). Из-за небольшого числа случаев различия не были статистически значимыми, но согласовывались с более высокой частотой неблагоприятных материнских и неонатальных исходов, связанных с вагинальными родами.

Основными сильными сторонами этого исследования являются выборка на основе большой когорты, анализ, основанный на предполагаемом, а не на фактическом способе родоразрешения, и четкие критерии отбора для консервативного родоразрешения. Строгие критерии гарантировали, что будут включены только результаты женщин, отнесенных к группе низкого риска вагинальных родов. Кроме того, были исключены неблагоприятные исходы из-за таких показаний к КС, как предлежание плаценты, мертворождение и врожденные аномалии.

Исследование имело ограничения: предполагаемый способ родоразрешения был сделан ретроспективно из медицинских записей, и это

было неясно для 17% женщин. Намерение рожать через естественные родовые пути основывалось на использовании индукции родов, родоусиления и КС при возникновении осложнений. Запланированное КС основывалось на отсутствии родовой деятельности при его выполнении. Группа с неопределенным намерением включала тех женщин, которые планировали КС, но согласились на вагинальные роды, и тех, которые планировали вагинальные роды, но им было проведено КС.

В исследовании не проводился анализ опыта лиц, предоставляющих акушерскую помощь при вагинальных родах в тазовом предлежании. Результаты, однако, свидетельствовали о том, что даже в группе женщин, подходящих по критериям к консервативному родоразрешению, проведение КС снизило частоту неонатальной заболеваемости. Исходя из данных исследования, количество КС, необходимых для сокращения одного случая неонатальной заболеваемости у женщин с низким уровнем риска, составляет 26.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что новорожденные, рожденные женщинами, которые планировали КС, не отличаются в своем развитии от детей тех женщин, которые планировали вагинальные роды при тазовом предлежании. У женщин с плановым КС среднесрочные и долгосрочные исходы не были хуже, чем у женщин с вагинальными родами.

Однако при КС существуют определенные риски, в том числе и такие, которые влияют на репродуктивные планы, поэтому способ родоразрешения при тазовом предлежании должен оговариваться с каждой беременной, с предоставлением ей объективной информации об исходе и для нее, и для ребенка при каждом виде родоразрешения, а вариант родов согласовываться с ее личными предпочтениями.

В феврале 2017 г. в International Journal of Gynecology and Obstetrics опубликована статья Does breech delivery in a upright position instead of on the back improve outcomes and avoid cesareans?, в которой группой авторов во главе с Frank Louwen (Франкфуртский Университет, ФРГ) проанализирован опыт вагинальных родов в положении женщины вертикально. Из 750 женщин 42,0% родоразрешены путем планового КС. Из 269 женщин с вагинальными родами 229 родили в вертикальной позиции, 40 — в положении лежа на спине. В группе женщин, родивших в позиции вертикально, показатели повреждений плода, необходимости применения пособий были ниже, чем в группе на спине, потужной период на 42% был короче в группе рожавших вертикально. Частота осложнений в этой группе вполне сопоставима с результатами группы с плановым КС.

Таким образом, на сегодня стратегия ведения родов в тазовом предлежании разрабатывается в каждой стране, основывается на данных доказательной медицины.

Большинство авторов делают вывод о том, что необходимо обучение врачей современным методам оказания пособий при вагинальных родах в тазовом предлежании (видеокурсы, симуляционные центры, отработка навыков с макетами таза и плода). В рекомендациях Канады, Великобритании, Королевского колледжа акушеров-гинекологов Австралии и Новой Зеландии содержатся критерии включения женщин с тазовым предлежанием в группу планируемых вагинальных родов. Также сделан акцент на том, что должны быть центры, предоставляющие такие виды помощи, причем объем и виды предоставляемой помощи должны быть записаны в госпитальные протоколы для решения юридических вопросов и выработки индивидуальной тактики ведения родов.

**Юлия Давыдова**, д.мед.н., руководитель отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

# Практические рекомендации Международной ассоциации ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии: Многоплодная беременность\*

A. Khalil, M. Rodgers, A. Baschat, A. Bhide, E. Gratacos, K. Hecher,  
M. D. Kilby, L. Lewi, K. H. Nicolaidis, D. Oepkes, N. Raine-Fenning,  
K. Reed, L. J. Salomon, A. Sotiriadis, B. Thilaganathan, Y. Ville

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):10-24

Перевод и адаптация А.А. Огородник, А.К. Байдер

First published: 2 February 2016; doi 10.1002/uog.15821

Cited by: 9 articles

Post publication notice: 3 October 2016, after issue publication: Portuguese,

Italian and Spanish translations are made available in the Supporting Information

## Клинический комитет по стандартам

Международная ассоциация ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии — научная организация, которая способствует развитию ультразвуковой диагностики в клинической практике, а также обеспечивает высокое качество преподавания и анализ исследований, связанных с диагностической визуализацией в системе охраны женского здоровья. Клинический комитет по стандартам указанной организации ответственный за разработку практических руководств и консенсусов в качестве учебных рекомендаций для заведений здравоохранения, обеспечения лучшей диагностической визуализации. Однако ассоциация ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии не несет ответственности за искаженную интерпретацию основных постулатов консенсуса, а также за мнение отдельных авторов консенсуса. Документы данной организации необязательны для введения в клиническую практику, но основные интерпретации доказательной базы могут быть использованы в локальных протоколах. Утвержденные рекомендации могут свободно распространяться с разрешения ассоциации ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии.

## Введение

Частота многоплодной беременности возрастает, главным образом, вследствие позднего

наступления первой беременности, возраста матери в момент зачатия и широкого применения вспомогательных репродуктивных технологий [1]. Коэффициент рождаемости двойни увеличился не менее чем на 70% в период с 1980 г. (19 на 1000 новорожденных) до 2006 г. (32 на 1000 новорожденных) [2].

Многоплодная беременность связана с высоким риском перинатальной смертности и заболеваемости [3–6]. В 2009 г. показатель мертворожденности составлял 12 на 1000 рожденных близнецов и 31 на 1000 родов тройней и более многоплодных родов, в сравнении с 5 на 1000 одноплодных родов [7, 8]. Преждевременные роды до 37-й недели имеют место в 60% случаев многоплодной беременности, что способствует высокому риску неонатальной смертности (65% случаев смерти новорожденных при преждевременных многоплодных родах, в сравнении с 43% случаев смерти доношенных живорожденных в срок) и долгосрочной заболеваемости [9–12]. Частота этих осложнений увеличивается из-за малого срока гестации новорожденного. Кроме того, в сравнении с одноплодной беременностью, близнецы подвергаются повышенному риску ятрогенных осложнений (это обусловлено патологией со стороны здоровья матери и осложнений беременности). Также риски возрастают с увеличением количества плодов [3–6].

Ультразвуковая оценка биометрических показателей, аномалий, объема амниотической

\* Опубликовано на английском языке «Перинатология и педиатрия». — 2017. — №1. — С. 9–25.

Оригинал руководства: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15821/full?campaign=HSBestof16\\_Medicine#publication-history](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15821/full?campaign=HSBestof16_Medicine#publication-history)

жидкости, а также доплерометрия используются для выявления и мониторинга риска возникновения неблагоприятных осложнений при многоплодной беременности, таких как синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) и задержка внутриутробного развития плода (ЗВУРП). Как и при одноплодной беременности, нарушение развития плода можно оценивать путем сравнения параметров биометрии и доплерометрии по стандартам неосложненной беременности. В этом руководстве освещена роль ультразвука в мониторинге как неосложненной многоплодной беременности, так и беременности, осложненной СФФТ, селективной ЗВУРП, близнецовым синдромом анемии-полициемии (БСАП), синдромом последовательной обратной перфузии (СПОП), «сиамских близнецов» и гибели одного плода. В этом документе представлены методы, которые необходимо использовать для определения гестационного возраста, скрининга хромосомных и структурных аномалий, скрининга на СФФТ, ЗВУРП, аномалий роста и преждевременных родов. Ведение таких многоплодных беременностей будет рассмотрено в отдельном документе.

### Изложение / область проблемы

- Датирование беременности (определение гестационного возраста).
- Диагностика состояния хориона и амниотических вод.
- Маркировка близнецов.
- Сроки, периодичность выполнения ультразвукового исследования (УЗИ).
- Пренатальная диагностика и скрининг анеуплоидий.
- Скрининг структурных аномалий.
- Диагностика и сопроводительная терапия многоплодной беременности.
- Фетальная гибель / селективная ЗВУРП.
- Скрининг преждевременных родов.
- Ведение многоплодной беременности, осложненной гибелью одного плода.
- Редкие осложнения для многоплодной монохориальной беременности:
  - скрининг, диагностика и лечение СФФТ;
  - скрининг, диагностика и лечение ЗВУРП;
  - ведение беременности, осложненной БСАП;
  - ведение монохориальной моноамниотической двойни;
  - диагностика и ведение сросшихся близнецов.

### Определение и оценка доказательности

Проанализированы Cochrane Library и Кокрановский реестр контролируемых клинических исследований, база данных MEDLINE на наличие соответствующих рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов с 1966 по 2014 г. Дата последнего поиска — 15 ноября 2014 г. Кроме того, найдены соответствующие материалы конференций и тезисы докладов. Поиск с использованием соответствующих терминов MeSH включал все подзаголовки в объединении с ключевым словом поиска («близнецы», «двойня», «беременность», «ультразвук», «фето-фетальный трансфузионный синдром», «задержка внутриутробного развития плода», «синдром анемии-полициемии близнецов», «синдром обратной артериальной перфузии», «сиамские близнецы»). Также проанализированы материалы из Национальной библиотеки по вопросам здравоохранения, Национального информационного центра. Не изданная литература определена путем поиска реестров практических рекомендаций и клинических исследований в учреждениях здравоохранения. Поиск ограничен английским языком. Рекомендации основаны на высоком классе доказательности, данные, не имеющие подтверждения, интерпретированы как «хорошая клиническая практика». Детальная информация о классах рекомендаций и уровнях доказательности, использованных в этом руководстве, представлены в приложении 1.

### Рекомендации

#### Срок беременности:

- Многоплодная беременность должна быть датирована, длина копчико-теменного размера (КТР) — между 45 и 84 мм (то есть 11+0 до 13+6 недель беременности) (степень рекомендации: D).
- При неплановой беременности для оценки гестационного возраста из двух КТР используется КТР большего размера (степень рекомендации: C).

Другие исследования рекомендуют использовать КТР меньшего размера для расчета гестационного возраста [13–15]. Недостатком использования меньшего КТР является недостоверность данных, поскольку один близнец может быть большим для гестационного возраста, таким образом, можно ошибочно утвер-

ждать, что меньший близнец продолжает расти должным образом. Чаще используется измерение большего КТР. Чем старше гестационный возраст, тем больше следует учитывать окружность головы [1]. Двойня, зачатая с помощью экстракорпорального оплодотворения, должна быть датирована с использованием даты извлечения ооцитов или эмбрионального возраста от оплодотворения (уровень доказательности: 2+).

#### Хориоцентез / амниоцентез у двойни

- Определение хориальности проводится до 13+6 недель беременности с использованием толщины мембраны в месте соединения амниотической мембраны с плацентой, что позволяет идентифицировать не только Т-знак или  $\lambda$ -знак, но и оценить плацентацию. Ультразвуковое изображение хорионической оболочки сохраняется в записях для справок в дальнейшем (степень рекомендации: D).
- Хорионическое исследование проводится трансабдоминальным или трансваги-

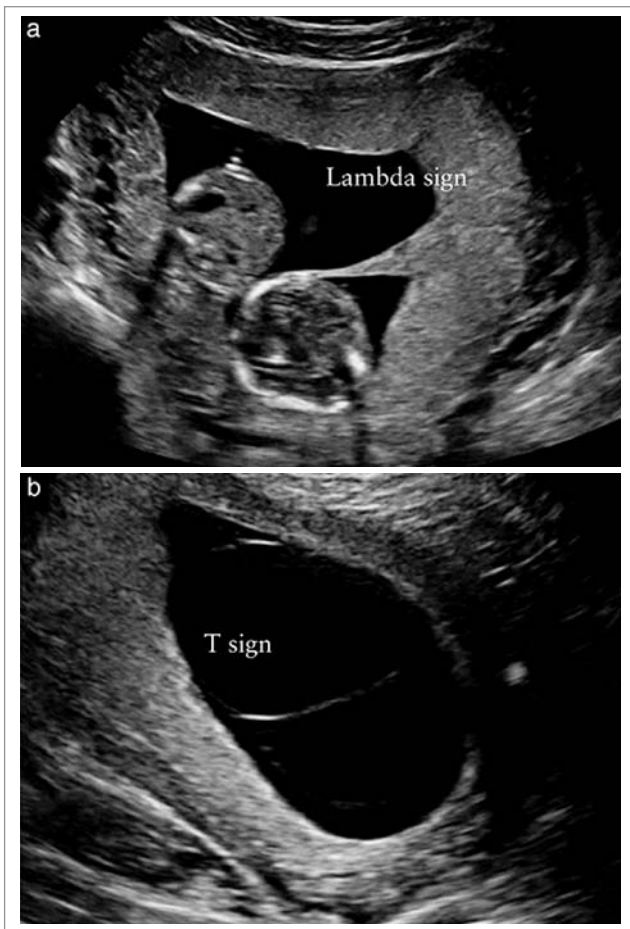
нальным датчиком. Если это невозможно сделать, беременные должны быть направлены на третий уровень оказания медицинской помощи (хорошая клиническая практика).

- Время проведения исследования хориона и амниотических вод заносится в клиническую документацию. Инвазивные методики при многоплодных беременностях проводятся на третьем уровне оказания медицинской помощи с опытом ведения (хорошая клиническая практика).

Внимательно изучаются оболочки, разделяющие двойню. При дихориальной диамниотической беременности близнецы разделены толстым слоем хорионической мембраны с двумя тонкими слоями амниотической жидкости, по одному на каждой стороне, давая внешний вид «полной  $\lambda$ », в сравнении с двумя тонкими околоплодными слоями, которые разделяют два плода в монохориальной диамниотической двойни (Т-знак). У женщин, которые проходили УЗИ впервые после 14 недель беременности, хорион лучше определяется с использованием тех же ультразвуковых признаков, в частности, путем подсчета слоев мембраны, и определяется дискордантный пол плодов. Надежность исследования количества плацент вызывает сомнения, поскольку дихориальные плаценты, как правило, примыкают одна к другой, не сливаясь в единую массу, а 3% монохориальной дуплодной беременности имеют две плаценты на УЗИ, что не исключает наличия сосудистых анастомозов [16]. Комбинация ультразвуковых признаков, а не один диагностический критерий, дает более точный результат исследования [1].

Если невозможно определить хориальность путем трансабдоминального ультразвукового изображения, следует воспользоваться трансвагинальной сонографией. При затрудненной визуализации безопаснее классифицировать беременность как монохориальную [1] (уровень доказательности: 3).

Данные, полученные после исследования, должны быть задокументированы. В случае отсутствия межблизнецовой мембраны используется трансвагинальное сканирование. Еще одно доказательное исследование — демонстрация обвития пуповиной, что является почти универсальным в монохориальной диамниотической беременности двойнями, используя импульсно-волновую характеристику доплеровского ультразвука. При ис-



**Рис. 1.** Ультразвуковые изображения в первом триместре: (а) дихориальная диамниотическая беременность, в которой близнецы были разделены толстым слоем мембраны хориона; (б) монохориальная диамниотическая двойня беременность, в которой близнецы разделены только двумя тонкими слоями амниотических оболочек

пользовании импульсно-волновой доплер видно две отдельные картины артериальной осциллограммы с разной ЧСС (уровень доказательности: 4).

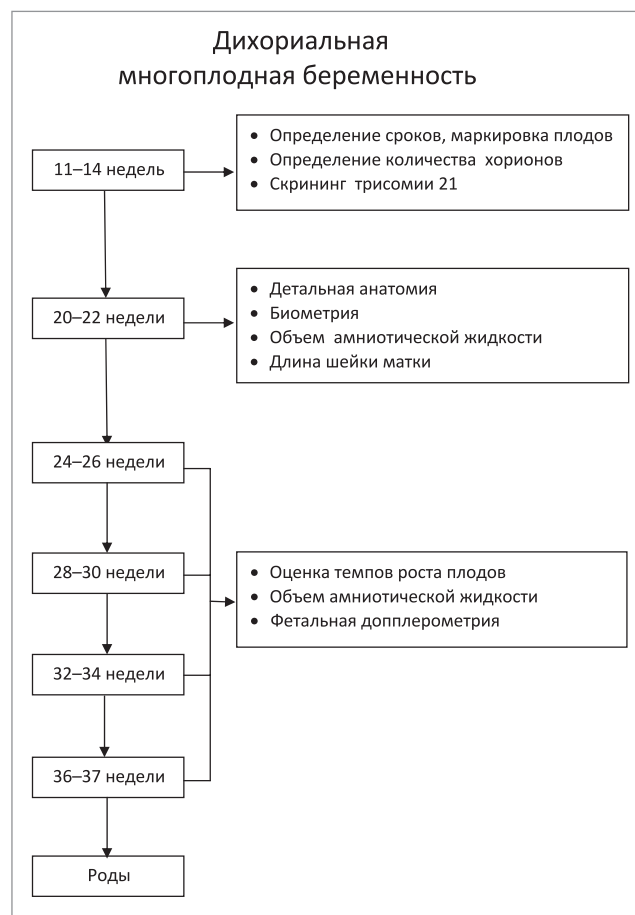
Все монохориальные диамниотические беременности должны быть направлены на третий уровень оказания медицинской помощи с опытом их ведения. Рекомендуется, чтобы ультразвуковое изображение хориона сохранялось в электронном виде и на бумажном носителе и прикреплялось к медицинской документации. Поскольку определение хориона точнее на 11–14-й неделе беременности, скрининг I триместра при двойне имеет первоочередное значение (уровень доказательности: 4).

### Маркировка близнецов

- При маркировке близнецов придерживаются надежной и последовательной стратегии, которая должна быть четко отображена в документации (хорошая клиническая практика), особенно дородовой. Варианты включают маркировку соответственно их позиции, вида, последовательности. В частности, в некоторых медицинских учреждениях близнец А — на правой стороне, в то время как близнец В — слева. Эта информация должна быть четко зафиксирована в документах женщины, чтобы обеспечить последовательную маркировку во время следующих скринингов [17]. Желательно описать каждого близнеца, используя как можно больше характеристик, насколько это возможно, с тем, чтобы позволить другим идентифицировать их точно; пример: «Близнец (жен.) пребывает на материнской стороне справа от задней плаценты и маргинально от пуповины». При беременности с СФФП, маркировка должна сопровождаться описанием, таким как: «Близнец, потенциальный акцептор». Важно иметь в виду, что маркировка менее точная при монохориальной двойне, особенно в I триместре.

### Перинатальное явление переключения

Нужно иметь в виду, что близнецы, помечены как «Близнец А» и «Близнец В» во время дородовых УЗИ, не обязательно должны родиться в назначенном порядке, особенно если речь идет о кесаревом сечении [18]. Важно предупредить родителей и медицинских работников о необходимости осуществления ухода, если речь идет о потенциальных пороках, которые не видны путем внешнего осмотра, к примеру, врожденная



**Рис. 2.** Алгоритм ультразвукового мониторинга при неосложненной дихориальной многоплодной беременности

диафрагмальная грыжа или пороки сердца. В таких случаях УЗИ должно быть сделано непосредственно перед родами, а также перед любым перинатальным вмешательством.

УЗИ при двойне:

- Женщины с неосложненной дихориальной двойней должны проходить УЗИ в I триместре, детальное УЗИ — во II триместре, далее — каждые 4 недели. Дихориальные близнецы с патологией должны исследоваться чаще, в зависимости от тяжести состояния (хорошая клиническая практика).
- Беременные с неосложненной монохориальной двойней должны проходить УЗИ в I триместре, затем с 16-й недели гестации — каждые 2 недели, чтобы выявить СФФП и применить необходимые меры.

Осложненные монохориальные двойни должны проверяться чаще, в зависимости от состояния плодов и наличия осложнений (степень рекомендации: C)

При неосложненной дихориальной двойне УЗИ проводится в I триместре беременности, в 20 недель и каждые 4 недели после (если не обнаружено осложнений) (рис. 2, 3) [1].



**Рис. 3.** Алгоритм ультразвукового мониторинга при неосложненной монохориальной многоплодной беременности

При каждой оценке УЗИ используются: фетальная биометрия, объем амниотической жидкости и доплер-УЗИ пупочной артерии (с 20-й недели гестации) для обоих близнецов. Различия в расчете массы плода (EFW) документируются при каждом сканировании с 20-й недели. При монохориальной двойне с 20-й недели беременности мониторируется средняя мозговая артерия (МСА), пиковая систолическая скорость (PSV). У монохорионических близнецов оценивается и документируется на каждом УЗИ объем амниотической жидкости (самый глубокий вертикальный карман) для выявления СФФП. Цервикометрия, также как и амниотическое сканирование, проводится во II триместре беременности с целью выявления женщин с высоким риском преждевременных родов (уровень доказательности: 2+, 2++).

### Скрининг хромосомных аномалий при многоплодной беременности

- Скрининг 21 трисомии может быть сделан в I триместре беременности с использованием комбинированного теста (изменение толщины воротникового пространства, уровней свободного-хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина-А (РАРР-А)). Альтернативой является объединение материнского возраста и показателя воротникового пространства (степень рекомендации: В). между 11+0 и 13+6 неделями беременности [1].
- В случае выявления отстающего в развитии близнеца учитывается возраст матери для оценки риска [21] (степень рекомендации: В).
- Качество неинвазивной пренатальной диагностики по 21 трисомии при двойне ниже, чем при беременности одним плодом (степень рекомендации: В).

Риск 21 трисомии у монохориальной двойни рассчитывается на основании среднего риска обоих плодов (близнецы имеют одинаковый кариотип), тогда как в дихориальных двойнях риск рассчитывается на плод (около 90% дизиготных имеют разный кариотип).

Диагностический уровень синдрома Дауна может быть ниже у близнецов, в сравнении с одноплодной беременностью [1]. А именно: 89% — для одноплодных беременностей, 86% — для дихориальных близнецов, 87% — для монохориальных близнецов при ложнопозитивном результате 5% [22] (уровень доказательности: 2+ +).

Необходимость инвазивного тестирования на основании комбинированного скрининга больше у близнецов, в сравнении с одноплодной беременностью [1]. Инвазивное вмешательство несет большие риски для обоих близнецов [23–25]. Мета-анализ показал, что общий показатель потери беременности после хориоцентеза (CVS) при двойне составлял 3,8%, а после амниоцентеза — 3,1% [23]. Другие исследования сообщили о меньших показателях потери: 2% — после CVS, 1,5–2% — после амниоцентеза [26]. Риски различаются в зависимости от трансабдоминального и трансцервикального доступа, использование одной иглы или системы двойной иглы [23] (уровень доказательности: 2+ +).

Скрининг и диагностическое тестирование для трисомии являются более сложными у близнецов. Потому важно, чтобы консультиро-



вание проводилось опытными в этой области специалистами [1]. Важно информировать женщину и партнера накануне потенциально сложных решений, которые они должны будут принимать на основании результатов комплексного скрининга, учитывая повышенный риск инвазивного тестирования у близнецов, возможный диссонанс между дихориальными близнецами при анеуплоидии, а также селективную гибель плода [1] (уровень доказанности: 2+).

Внеклеточный ДНК анализ (cfDNA) материнской крови для оценки риска 21 трисомии у плода все чаще используется в клинической практике [27]. В мета-анализе уровень диагностики для 21 трисомии при одноплодной беременности составлял 99% и 0,1% ложноположительный результат [28]. Соответствующие значения при двойне были 94,4% и 0%. Тем не менее, зарегистрированное число случаев трисомий — 21 двойни при помощи cfDNA тестирования намного меньше, чем при одноплодной беременности (уровень доказательности: 2++).

#### **Инвазивные способы пренатальной диагностики двойни**

- Биопсия ворсин хориона более предпочтительна при двойне (степень доказательности: D).

Инвазивные тестирования для хромосомного или генетического анализа близнецов должны проводиться экспертом медицины плода. Биопсия может быть выполнена раньше, чем амниоцентез. Ранняя диагностика любой анеуплоидии особенно важна при двойне, более низкий риск выборочного прерывания в I триместре, по сравнению со II триместром (7% — риск потери всей беременности, 14% — риск преждевременных родов на 32-й неделе) [29]. Важно тщательно сопоставить положение близнецов в матке. Во время амниоцентеза у монохориальных близнецов, если монохориония была подтверждена в срок беременности 14 недель и зачатки имеют предпосылки к слиянию, допустимо взятие только одного образца амниотического мешка. В другом случае оба амниотических мешка должны быть исследованы из-за возможности разных хромосомных аномалий при монохориальной беременности. Дискорданс для большинства общих анеуплоидий (трисомии 13, 18 и 21, синдром Тернера и триплоидия) был выше у монохориальных близнецов [30]. В случае гетерокариотических монохориальных беременностей селективное прерывание с помощью пупочной

окклюзии может быть предложено с 16-й недели и далее, выживаемость здорового близнеца составляет около 80% [31, 32] (уровень доказательности: 3).

#### **Несоответствие воротникового пространства или копчиково-теменного размера в первом триместре**

- Ведение двойни при несоответствии КТР  $\geq 10\%$  или шейной складки  $\geq 20\%$  следует обсудить со специалистом на третьем уровне оказания медицинской помощи (степень рекомендации: B).

Выявлена взаимосвязь между несоответствием воротникового пространства или КТР в I триместре беременности, или реверсивного тока крови в венозном протоке (DV) и развития СФФП [17, 33–35]. Несоответствие воротникового пространства  $\geq 20\%$  имели чувствительность 52–64% для развития СФФП и специфичность 78–80%, позитивная прогностическая ценность составляла 50%, негативная прогностическая ценность — 86% [36, 37]. Увеличение толщины шейной складки от  $\geq 20\%$  диагностировалось приблизительно у 25% монохориональных близнецов, а риск ранней смерти плода или развития тяжелых СФФП в этой группе составлял 30% [37]. Риск осложнений — менее 10% при расхождении  $< 20\%$  [37]. Реверс в венозном протоке коррелировал только с 38% всех беременностей, с которыми впоследствии развивались СФФП [35]. Также между близнецовое несоответствие КТР на сроке 11–13 недель связано с риском потери беременности, несоответствием массы тела при рождении, ЗВУРП и преждевременных родов на 34-й неделе беременности, прогнозирующий риск — 52% [38, 39]. При ведении двойни должна быть проведена детальная оценка УЗИ и тестирования на кариотип и врожденные аномалии. Обнаружено, что риск развития аномалии плода с несоответствием КТР  $\geq 10\%$  — 25%, в сравнении с 4% при расхождении  $< 10\%$  [40]. Разный КТР на сроке 7+0 до 9+6 является прогностическим фактором риска гибели одного плода в I триместре (74%) [41] (уровень доказательности: 2+).

#### **Ультразвуковое исследование на наличие структурных аномалий у двойни**

- Спаренные эмбрионы оцениваются на предмет наличия каких-либо серьезных аномалий в I триместре беременности, а процедура УЗИ во II триместре проводится приблизительно на 20-й (18–22) неделе гестации (хорошая клиническая практика).

- Скрининг пороков сердца проводится у монохориальных близнецов (хорошая клиническая практика).

В I триместре беременности (гестационный возраст между 11+0 и 13+6 недель) эмбрионы оцениваются на предмет наличия каких-либо серьезных аномалий [42]. Рутинные УЗИ у близнецов во II триместре должны проводиться опытным УЗИ-оператором приблизительно на 20-й (18–22) неделе [1, 43]. Это сканирование может быть более сложным, чем всегда, из-за наличия второго плода, и важно обеспечить достаточное количество времени (приблизительно 45 минут). Риск аномалий плода выше у близнецов, нежели у одноплодной беременности [44]. Приблизительно у 1 из 25 дихориальных, 1 из 15 монохориальных, 1 из 6 моноамниотических многоплодных беременностей существует серьезная врожденная аномалия, которая обычно затрагивает только одного из близнецов [45, 46]. Таким образом, скрининг аномалий следует рассматривать у монохориальной двойни как более важный, имея в виду, что пороки сердца и нарушения сердечной деятельности могут стать более очевидными в III триместре беременности. Аномалии, связанные с близнецами, включают в себя дефекты нервной трубки, передней брюшной стенки, дефектов нёба, аномалии мозга, пороков сердца и желудочно-кишечные аномалии. Скрининг оценки сердца должен проводиться согласно руководству ассоциации ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии [47], в том числе локализации, наличии всех структур и путей оттока крови, их взаиморасположение. Важно, чтобы женщина осознавала ограничения УЗИ, которые меняются в зависимости от типа аномалии. Преимущества скрининга аномалий плода во II триместре включают возможность настроиться родителям на рождение ребенка с потенциальными проблемами, а также рассмотрение вопроса проведения фетальной хирургии [1] (уровень доказательности: 3).

#### **Ведение беременности с аномалией плода**

- Женщины с многоплодной беременностью при аномалиях плода должны наблюдаться в специализированных региональных центрах (хорошая клиническая практика).

От 1 до 2% многоплодных беременностей протекают с аномалиями, которые затрагивают только один плод, что приводит к сложным решениям тактики ведения, ожиданию родо-

разрешения и прерыванию беременности. Такие женщины должны быть направлены в специализированные центры до 34 недель, но не позже чем в 37 недель для дальнейшего наблюдения [53, 54].

У бессимптомных женщин длина шейки матки  $\leq 20$  мм в 20–24 недели была наиболее точным предвестником преждевременных родов до 32 и до 34 недель (объединенная чувствительность, специфичность и позитивные и негативные показатели достоверности составили 39% и 29%; 96% и 97%; 10,1% и 9,0%; 0,64% и 0,74% соответственно). При длине шейки  $\leq 25$  мм в 20–24 недель объединенный показатель достоверности составлял 9,6% для прогнозирования преждевременных родов до 28 недель [53, 54]. Прогностическая точность длины шейки матки для преждевременных родов была низкой у симптоматических женщин [53, 54] (уровень доказательности: 2 ++).

Кроме того, нет эффективной стратегии для профилактики преждевременных родов у этих женщин. Постельный режим, прогестерон-терапия, введение шеечного пессария или терапия токолитиками не снижают риск преждевременных родов у таких женщин [1, 55–60]. Однако прогестерон-терапия может снизить риск заболевания и смертности новорожденных [55]. Текущие исследования могут уточнить ведение таких случаев (уровень доказательности: 1+).

#### **Скрининг, диагностика и лечение задержки внутриутробного развития плода**

Диагностические критерии, исследования для селективной ЗВУРП

- ЗВУРП определяется как состояние, при котором один плод имеет расчетную массу  $< 10$  перцентиля, несоответствие составляет  $> 25\%$  (хорошая клиническая практика).
- Разница расчетной массы 20% является приемлемой для того, чтобы отличить беременность с повышенным риском неблагоприятного исхода (степень рекомендации: В).

Определение, оценка и управление ЗВУРП отличаются среди клиницистов. Если оба близнеца с расчетной массой  $< 10$  перцентиль, плоды считаются маленькими для гестационного возраста. Обычно ЗВУРП — это термин, который применяется к многоплодной беременности, где один плод имеет массу  $< 10$  перцентиля, несоответствие составляет  $> 25\%$  [61, 62]. По данным Американского колледжа акушеров-гинекологов, разница в 15–25%

массы является приемлемым показателем [63]. Обнаружено, что прогнозирование показателя несоответствия в весе позволило на 18% оптимально предсказать неблагоприятный исход [64]. Некоторые врачи не учитывают диссонанс расчетной массы плода (и просто используют <10 перцентиля у одного из близнецов). Несоответствие расчетной массы плода вычисляется по следующей формуле: (вес большего близнеца — вес меньшего близнеца) × 100 / вес большего близнеца, (уровень доказательности: 2 ++).

После постановки диагноза следует искать причину [62]. При этом необходимо исключить аномалии, провести скрининг на вирусные инфекции (цитомегаловирус, краснуху и токсоплазмоз). Амниоцентез также рекомендуется для исключения хромосомных аномалий как причины ЗВУРП [62]. ЗВУРП при монохориальной беременности происходит главным образом через неравномерное распределение плацентарной массы и сосудистой системы [66] (уровень доказательности: 3).

#### **Скрининг задержки внутриутробного роста плода**

- Измерение головы, живота и бедер проводится при оценке расчетной массы плода (степень рекомендации: В).
- Если междублизнецовое несоответствие составляет  $\geq 25\%$ , беременная должна быть направлена на третий уровень перинатальной помощи (хорошая клиническая практика).

Оценка массы с использованием ультразвука более точна при одноплодной беременности, чем при двойне [67]. Диаграммы расчетной массы плода, которые включают в себя общие измерения головы, живота и бедер, работают лучше при одноплодной беременности, чем при двойне [67]. В данный момент диаграммы, используемые для мониторинга роста плода при многоплодной беременности, такие же, как и для одноплодной. Следует отметить снижение роста плода при многоплодной беременности, в сравнении с одноплодной, особенно в III триместре [68], при монохориальной беременности. Это свидетельствует о том, что двойные диаграммы роста должны использоваться для документации и мониторинга роста в многоплодных беременностях. Тем не менее, использование диаграмм роста близнецов является спорным вследствие снижения темпов роста в III триместре беременности и может быть вызвано плацентарной недостаточностью (уровень доказательности: 2 ++).

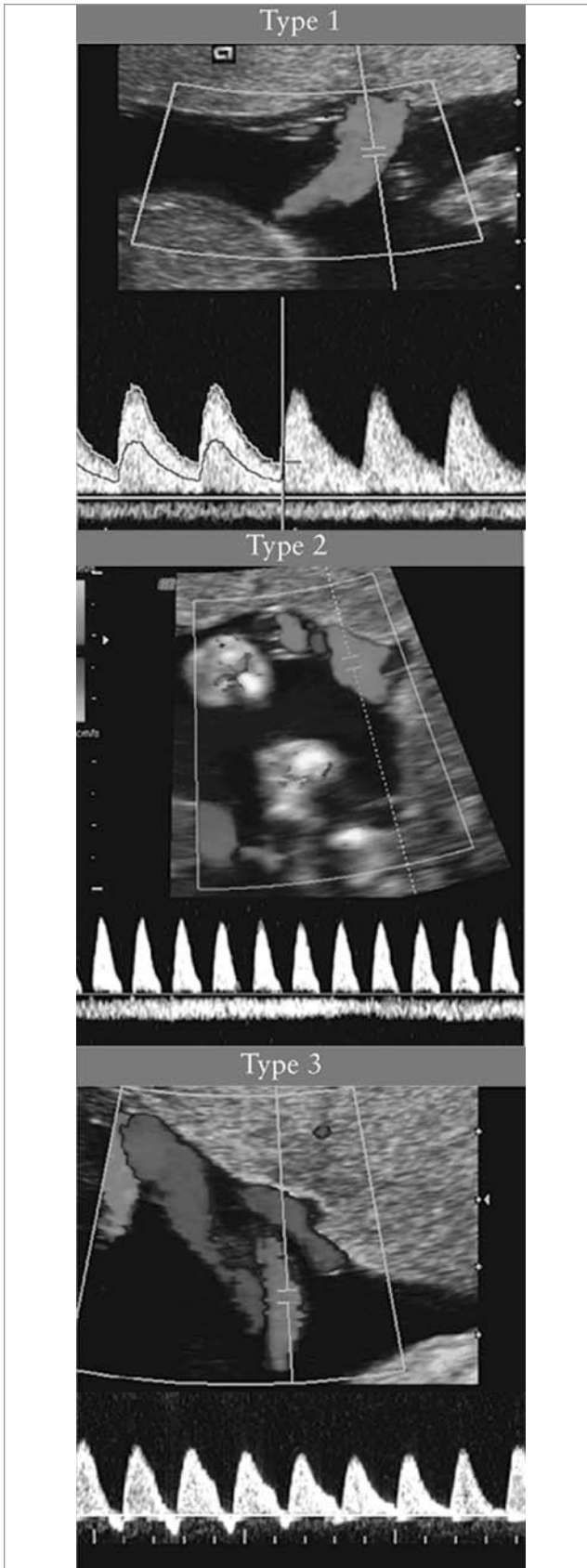
Несоответствие массы между двойнями в большей степени связано с риском перинатальной потери [69]. По данным Национального института здоровья, несоответствие массы необходимо документировать при каждом сканировании от 20 недель. Если несоответствие достигает 25% или больше, беременная должна быть направлена на третий уровень оказания помощи для оценки роста плода, фетального доплер-УЗИ [1] (уровень доказательности: 2 ++).

#### **Классификация монохориальной двойни, осложненной задержкой внутриутробного развития плода**

- Классификация ЗВУРП у монохориальных близнецов зависит от конечной диастолической скорости при доплерометрии пупочной артерии (хорошая клиническая практика). Классификация ЗВУРП зависит от характера конечной диастолической скорости в пупочной артерии (рис. 4) [70].

Выживаемость при типе I ЗВУРП (уровень смертности в утробе матери до 4%) составляет более чем 90%. Тип II ЗВУРП связан с высоким риском ВМК, ограничением роста и/или преждевременными родами, с риском развития психомоторной задержки (внутриутробная гибель плодов или близнеца составляет 20% и риск неврологических осложнений — до 15% случаев у детей, рожденных до 30 недель). Тип III ЗВУРП связан с 10–20-процентным увеличением риска внезапной смерти (даже в тех случаях, когда ультразвуковые показатели стабильные). Существует также высокий (до 20%) риск, связанный с развитием неврологических заболеваний у выжившего близнеца [61, 71] (уровень доказательности: 2 ++).

При дихориальной двойне, осложненной ЗВУРП, сроки госпитализации беременной на третий уровень оказания помощи должны определяться на основе оценки риска и пользы, и соответственно, желания родителей, опираясь на уровень акушерской и неонатологической помощи. Поскольку близнецы имеют определенные особенности, беременность может сопровождаться ограничением биофизической оценки профиля. Существуют ограниченные данные для терапевтической тактики ведения монохориальных близнецов с ЗВУРП. Варианты включают: консервативное лечение, с дальнейшими преждевременными родами; лазерная абляция; окклюзия пуповины близнеца с задержкой роста (в целях защиты



**Рис. 4.** Классификация селективной задержки роста плода при монохориальной двойне. Тип I — кривая доплер в артерии пуповины имеет конечный диастолический поток. Тип II — нулевой или реверсный конечный диастолический поток. Тип III — Циклический / мигрирующий вариант отсутствующего/реверсного конечного диастолического потока

однойцевых близнецов) [72] (уровень доказательности: 2).

**Дальнейшие действия по итогам беременности, осложненной задержкой внутриутробного развития плода**

- При дихориальной двойне, осложненной ЗВУРП, фетальный доплер-УЗИ должен быть оценен через каждые 2 недели в зависимости от тяжести состояния; а при монохориальной двойне, осложненной ЗВУРП, — не меньше чем раз в неделю (пупочной артерии и МСА), по крайней мере — раз в неделю (хорошая клиническая практика).
- Если существует значительный риск гибели плода одного из однойцевых близнецов до 26 недель, рассматривается селективное прерывание (степень рекомендации: D).

Если показатели доплера пупочной артерии изменены, проводится оценка венозного кровотока DV. Цель при ведении — пролонгировать беременность до тех пор, пока будет достигнута жизнеспособность, избегая при этом внутриутробной гибели плода. В тех случаях, когда оценка доплера указывает на то, что существует реальная опасность гибели одного из близнецов до 26 недель беременности, проводится селективное прерывание, чтобы уберечь больший плод от серьезной угрозы [72] (уровень доказательности: 2).

Сроки направления беременной на третий уровень должны быть определены на основе оценки благополучия плода, интервала роста, биофизического профиля, DV показателя и/или кардиотокографии (КТГ). Кроме того, частота тяжелых травм головного мозга у монохориальных близнецов, осложненных ЗВУРП, составляет приблизительно 10% и связана с аномалиями доплера пупочной артерии, низким гестационным возрастом при рождении [73]. Интересно отметить, что риски, связанные с неонатальной заболеваемостью (38% против 19%), респираторным дистресс-синдромом (32% против 6%) и поражениями головного мозга, у большего однойцевого близнеца выше, чем у меньшего [74] (уровень доказанности: 2 ++).

**Ведение выжившего близнеца после гибели другого**

- В случае гибели одного близнеца женщина должна быть направлена на третий уровень оказания медицинской помощи, центра соответствующей квалификации (хорошая клиническая практика).

После внутриутробной гибели одного плода при монохориальной и дихориальной двойне соответственно встречается [75–77]:

- Смерть однойцевых близнецов: 15% и 3%.
- Преждевременные роды: 68% и 54%.
- Аномальные послеродовые формирования черепа уцелевшего однойцевого близнеца: 34% и 16%.
- Неврологические нарушения уцелевшего однойцевого близнеца: 26% и 2% (уровень доказательности: 2 ++).

Когда один монохориальный близнец умирает в утробе матери, другой может утратить часть своего объема циркулирующей крови путем заброса мертвому близнецу, что приводит к потенциальной гипоперфузии головного мозга и других органов, а также к тяжелой полиорганной дисфункции (уровень доказательности: 3).

После гибели одного из близнецов женщина должна быть направлена на третий уровень оказания медицинской помощи. Комплекс осмотров включает оценку фетального доплера, МСА-PSV для того, чтобы определить признаки анемии выжившего плода. Консервативное лечение (продолжение беременности) является более подходящей тактикой. На поздних сроках беременности устанавливается диагноз без задержки, рекомендуется продолжать беременность. В кратковременной перспективе проводится оценка КТГ или МСА доплерометрии для выявления анемии плода [78]. Если выбрано консервативное лечение, фетальная биометрия и оценка пупочной и МСА, доплерография проводится каждые 2–4 недели, а родоразрешение — на 32–36-й неделях, после курса материнских стероидов. Если МСА-PSV является нормальным на протяжении первых нескольких дней, развитие анемии плода сомнительно. Мозг плода исследуется приблизительно после 4–6 недель смерти однойцевого близнеца для поиска доказательств церебральных изменений. Когда есть убедительные доказательства того, что продолжение беременности однойцевых близнецов может принести серьезный неврологический ущерб, рассматривается позднее прерывание беременности [79–81] (уровень доказательности: 3).

### Уникальные осложнения монохориальной беременности

#### Скрининг, диагностика, постановка и ведение СФФП

Одна треть многоплодных беременностей является монохориальной. Почти у всех моно-

хориальных близнецов плацента содержит сосудистые анастомозы, которые соединяют два плода. Ангиоархитектура этих сосудистых анастомозов определяет профиль риска. Монохориальные близнецы подвержены риску развития СФФП, когда есть неравные гемодинамическое соотношение и дисбаланс амниотической жидкости [82–85]. Диагноз СФФП требует наличия значительного дисбаланса амниотической жидкости. «Донор» близнец имеет вертикальный карман <2 см (маловодье) и «реципиент» близнец имеет вертикальный карман >8 см (многоводие). В Европе диагноз «многоводие» ставится при вертикальном кармане  $\geq 8$  см в сроке  $\leq 20$  недель гестации и  $\geq 10$  см после 20 недель. Величина несоответствия является частой находкой, но не обязательна для постановки диагноза. СФФП выявляется у 10–15% монохориональных многоплодных беременностях и связан с увеличением перинатальной смертности и заболеваемости; если его не лечить, он приводит к гибели плода в 90% случаев, а уровень заболеваемости в выживших составляет более чем 50% [84, 85]. Лазерное лечение приводит к 60–70% выживанию двоих и 80–90% хотя бы одного из близнецов [85–87].

#### Постановка диагноза СФФП

- Хотя постановка по Куинтеро не всегда точно предполагает результат или хронологическое развитие СФФП, она остается классификацией выбора (хорошая клиническая практика).

СФФП в настоящее время классифицируется с использованием промежуточной системы Куинтеро (табл. 1) [82, 83].

Вопрос обоснованности постановки СФФП за Куинтеро является дискуссионным. Отмечено, что стадия болезни не обязательно связана с лучшими результатами. Например, у некото-

Таблица 1

Система стадий Куинтеро [82]

Этап	Классификация
	<i>DVP — наиболее глубокий вертикальный карман</i>
I	Последовательность многоводие – маловодие: DVP >8 см у близнеца-реципиента и DVP <2 см у близнеца-донора
II	Мочевой пузырь у близнеца-донора не визуализируется на УЗИ
III	Отсутствие или обратный пупочный диастолический поток, обращенная до венозной протоки волна потока, пульсирующий пупочный венозный поток в обоих близнецов
IV	Водянка у одного или обоих близнецов
V	Смерть одного или обоих близнецов

рых близнецов-реципиентов при беременности, которая относится к категории Куинтеро стадии I СФФП, могут наблюдаться дисфункции сердца [88–90]. Другое мнение заключается в том, что она не имеет хронологического порядка ухудшения, например, стадия 1 может стать стадией 5 без прохождения через стадии 2, 3 и 4 и не прогнозируема в отношении выживаемости после лечения. В то время как введение дополнительных параметров сердечно-сосудистой системы стратифицирует дополнительные особенности заболевания, не улучшая прогноз после лечения. Поэтому система постановки Куинтеро остается одной из наиболее часто используемых для классификации беременности, осложненной СФФП (уровень доказательности: 2+).

#### **Скрининг на СФФП**

- При монохориальных беременностях двойней скрининг на СФФП проводится в 16 недель, следующие сканирования выполняются каждые 2 недели (хорошая клиническая практика).

При каждом сканировании оператор отмечает и записывает доказательства мембранного составления и измеряет DVP амниотической жидкости для каждого плода.

#### **Прогноз для монохориальной беременности с несоответствием амниотической жидкости**

- Монохориальным двойням, которые осложнены несоответствием амниотической жидкости, проводится еженедельный скрининг, чтобы исключить прогрессирование СФФП (хорошая клиническая практика).

Монохориальные многоплодные беременности с отсутствием несоответствия амниотической жидкости между близнецами не соответствуют критериям 8 см/±2 см (то есть попадают в «нормальный» диапазон), и нормальные значения доплеровского измерения пупочной артерии связаны с хорошим результатом (93% общей выживаемости), низкий риск (14%) прогрессирования тяжелой СФФП [91–93] (уровень доказательности: 2+).

#### **Лечение СФФП**

- Лазерная абляция является методом выбора при лечении СФФП на этапах II и выше по Куинтеро (степень рекомендации: А).
- Консервативное лечение с наблюдением или лазерной абляцией рассматривается для стадии I по Куинтеро (степень рекомендации: В).

- Когда лазерное лечение отсутствует, серийная амниоредукция является приемлемой альтернативой после 26-й недели беременности (степень рекомендации: А).

СФФП, диагностированный до 26 недель беременности, лучше всего лечить с помощью лазерной абляции, так как данные свидетельствуют о том, что это способствует лучшим результатам, в сравнении с амниоредукцией или септостомией [85] (уровень доказанности: 1+). Однако, если лазерная абляция не доступна, амниоредукция является приемлемой альтернативой при беременности после 26 недель [85]. На самом деле существуют некоторые доказательства того, что лазерная абляция по-прежнему является лучшей формой лечения СФФП, независимо от того, является ли она рано (до 16 недель) или поздно (после беременности 26 недель) диагностированной [93, 94]. Если консервативное ведение для стадии I по Куинтеро осложняется многоводием, материнским дискомфортом, укорочением длины шейки матки, можно приступить к лазерной обработке. В систематическом обзоре управления I этапа СФФП общая выживаемость была одинаковой для тех, кто проходит лазерную терапию или консервативное лечение (85% и 86% соответственно), но немного ниже для тех, кто подвергся амниоредукции (77%) [95] (уровень доказательности: 2).

После лазерного лечения частота рецидивов СФФП составляла до 14%, что, вероятно, связано с пропущенными анастомозами во время начальной стадии лечения лазером [96] (уровень доказанности: 2). Риск рецидива СФФП и появления СТА снижается за счет использования техники Соломона, в сравнении с высокоселективной техникой [86, 87] (уровень доказательности: 1+).

Еще один вариант для управления тяжелой СФФП — селективное прерывание беременности с использованием биполярной диатермии, лазерной коагуляции или RFA одной из пуповины. Редко, когда родители принимают решение прервать всю беременность.

#### **Последующие меры и оптимальный гестационный возраст для постановки СФФП**

- Обычной практикой является еженедельная оценка УЗИ в течение первых 2 недель после лечения, снижение очередности недель после клинических признаков улучшения (хорошая клиническая практика).

- В случае смерти одного плода (пост-лазер) проводится сканирование мозга выжившего однойяцевца через 4–6 недель, выполняется нейропсихическая оценка в течение 2 лет (хорошая клиническая практика).

Лечение направлено на нормализацию амниотической жидкости на 14 дней [97]. Сердечная дисфункция нормализуется у реципиента в течение 1 месяца, в то время как донор испытывает временное ухудшение функции сердца [98] (уровень доказательности: 2+). Каждый УЗИ-оператор должен оценить состояние DVP, биометрию (каждые 2 недели) и пупочной артерии, МСА (ПСВ) и DV-доплера обоих плодов. Однако у 8% всех близнецов, как у реципиентов, так и у доноров, будет стеноз легочной артерии в возрасте до 10 лет [99], и 4% выживших страдают дородовым повреждением головного мозга [100] (уровень доказательности: 3).

Следует провести подробную оценку мозга, сердца и конечностей. Функциональные проблемы с сердцем и дородовые поражения мозга могут стать очевидными только в третьем триместре. Некоторые центры медицины плода проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ) мозга плода в 30 недель для выживших после лазерной обработки, с целью выявления аномалий головного мозга, таких как миграционные и пролиферативные расстройства. Однако доказательства, подтверждающие целесообразность такой практики, ограничены, также не известна специфика диагностики и как это выражается в долгосрочной перспективе неврологической заболеваемости [101]. Существуют ограниченные данные об оптимальном времени и пути родоразрешения для монохориальных близнецов, для СФФП, но общее мнение заключается в том, что это должно быть на 34-й недели беременности, после курса стероидов [102]. Оптимальная тактика ведения лазерной терапии не была определена.

Многоплодные беременности после использования лазера и с СФФП рассматриваются как высокий риск неблагоприятных последствий, даже если происходит нормализация амниотической жидкости (уровень доказательности: 2).

При осложненной беременности гибелью одного плода (пост-лазер) сканирование мозга выполняется через 4–6 недель, нейропсихическая оценка проводится в возрасте 2–3 лет.

### ***Риск аномалий головного мозга и задержка развития нервной системы у двойни с СФФП***

Монохориальные многоплодные двойни, осложненные СФФП, гибелью плода, ЗВУРП, подвергаются повышенному риску аномалий головного мозга и нейросенсорной инвалидизации [73, 103–105]. При беременности, осложненной СФФП, мозговые нарушения отмечены у 5% после лазерной коагуляции, у 14% после последовательной амниоредукции и у 21% после тактики выжидания [104] (уровень доказанности: 2). Как доноры, так и реципиенты подвергаются риску развития ишемического или геморрагического повреждения [104]. При среднем возрасте 34 месяцев после лазерного лечения СФФП 7% детей имели серьезные неврологические отклонения [106, 107] (уровень доказанности: 2). Психомоторное развитие в 6 лет было такое же, как в возрасте от 2 лет и 10 месяцев, а 9% детей подвержены большей задержке психомоторного развития [108] (уровень доказательности: 2).

### ***Скрининг, диагностика и лечение синдрома близнецовой анемии-полицитемии***

- Пренатальная диагностика БСАП основана на выявлении аномалий доплеровских волн (степень рекомендации: D).
- Существует мало сведений об оптимальном управлении БСАП; поэтому варианты лечения следует индивидуализировать и обсудить с родителями (хорошая клиническая практика).

Понимание естественного развития плода и неонатальных последствий БСАП при монохориальной беременности еще развивается. Кроме того, до сих пор не определены оптимальное лечение, частота и режим наблюдения. Часто БСАП развивается спонтанно у близнецов и составляет до 5%. Однако частота может возрасти до 13% случаев СФФП после лазерной абляции [96]. БСАП приводит к различным значениям концентрации гемоглобина при рождении, как полагают, из-за наличия незначительных артериовенозных анастомозов (<1 мм), которые дают медленный поток крови от донора к реципиенту, (уровень доказательности: 3). Послеродовой диагноз БСАП основан на выявлении хронической анемии (в том числе с ретикулоцитозом) у донора и полицитемии у реципиента. Критерии диагностики включают разницу в концентрации гемоглобина между близнецами более 8 г/л и увеличение хотя бы у одного ретикулоцитов не менее

Таблица 2  
Помощь и послеродовая тяжесть, критерии постановки БСАП [109, 110]

Этап	Аntenатальная постановка	Постнатальная постановка: <i>intertwin</i> Hb diff (g/dL)
<i>AREDF</i> — отсутствует или регрессирует конечный диастолический поток; <i>DV</i> — венозный проток; <i>Hb</i> — гемоглобин; <i>MCA</i> — срединная мозговая артерия; <i>MoM</i> — кратные медианы; <i>PI</i> — индекс пульсации; <i>PSV</i> — пиковая систолическая скорость; <i>UA</i> — пупочная артерия; <i>UV</i> — пупочная вена.		
1	MCA-PSV донора >1,5 MoM и MCA-PSV реципиента <1,0 MoM, без других признаков фетального компромисса	>8,0
2	MCA-PSV донора >1,7 MoM и MCA-PSV реципиента <0,8 MoM, без других признаков фетального компромисса	>11,0
3	Этап 1 или 2 и сердечный компромисс у донора ( <i>UA-AREDF</i> , <i>UV</i> пульсирующего потока, или <i>DV</i> увеличение или возвращение потока)	>14,0
4	Водянка донора двойни	>17,0
5	Смерть одного или обоих плодов, которым передается TAPS	>20,0

1,7 или небольших сосудистых анастомозов (<1 мм в диаметре) в плаценте [109, 110]. Пренатальная диагностика БСАП основана на выявлении аномалий хориона, доплеровские признаки включают рост MCA-PSV >1,5 кратных медианы у донора, что указывает на анемию плода, и MCA-PSV <1,0 у реципиента предполагает наличие полицитемии. Дополнительные результаты УЗИ включают различия в плацентарной эхогенности и толщины, с ярко утолщенной секцией, связанной с донором, и тонкой части, связанной с реципиентом. Полицитемический близнец может иметь «Звездное небо» — внешний вид рисунка печени из-за пониженной эхогенности паренхимы печени — и повышенную яркость стенок вен портальной системы. Дородовая и послеродовая тяжесть изучается на основе классификации, представленной в таблице 2 [109, 110] (уровень доказательности: 3).

Результат многоплодных беременностей, осложненных БСАП, является переменной величиной. Тяжелые БСАП могут привести к внутриутробной гибели обоих близнецов. Профилактика данных осложнений может попрежнему способствовать рождению двух здоровых новорожденных (кроме наличия существенных различий в уровне гемоглобина между ними). Основными проявлениями неонатальной заболеваемости является анемия (нуж-

дается в переливании) и полицитемия (возможно, требует частичного обменного переливания) [111]. Однако существуют случаи серьезного повреждения головного мозга у новорожденных детей [112]. Последние данные свидетельствуют о том, что у монохориальных близнецов, осложненных БСАП, риск задержки развития нервной системы увеличивается (20%) [113]. Таким образом, сканирование мозга рекомендуется во время III триместра беременности и оценки развития нервной системы в возрасте до 2 лет (уровень доказательности: 3).

Параметры ведения зависят от гестационного срока на момент постановки диагноза, выбора родителей, тяжести заболевания и технической возможности внутриутробной терапии. Таким образом, ведение многоплодной беременности осложняется, поэтому терапия должна быть индивидуализированной. Наиболее распространенные варианты включают в себя консервативное ведение, преждевременные роды, лазерную абляцию или внутриматочные переливания крови (ВМП) для анемического близнеца, комбинированную ВМП для анемического близнеца и частичную обменную трансфузию для полицитемического близнеца [114]. Для скрининга БСАП ФВТ-PSV измеряется с 20 недель, у обоих плодов, и в течение следующих этапов лечения по поводу СФФП. Предотвращение БСАП путем фетоскопической модификации методом лазерной абляции остается лучшим [87, 115] (уровень доказательности: 3).

**Синдром последовательной обратной перфузии двойни**

- Шансы на выживание увеличиваются за счет использования минимально инвазивных методов (например, коагуляции пуповины, пуповинной перевязки и фотокоагуляции анастомоза, а также интрафетальных методов), желателно до 16 недель беременности (степень рекомендации: D).

**Синдром последовательной обратной перфузии (СПОП)** — редкое осложнение монохориальной двойной беременности (1% монохориональных многоплодных беременностей и 1 на 35 тыс. беременностей в целом). Она характеризуется наличием обратной перфузии крови с помощью т.н. насоса близнеца [116].

**Синдром последовательной обратной перфузии двойни**

- Шансы на выживание увеличиваются за счет использования минимально инва-



живных методов (например, коагуляции пуповины, пуповинной перевязки и фотокоагуляции анастомоза, а также интрафетальных методов), желателно до 16 недель беременности (степень рекомендации: D).

**Синдром последовательной обратной перфузии (СПОП)** — редкое осложнение монохориальной двойной беременности (1% монохориональных многоплодных беременностей и 1 на 35 тыс. беременностей в целом). Она характеризуется наличием обратной перфузии крови с помощью т.н. насоса близнеца (рис. 5) [116].

Перфузия происходит ретроградным путем через артериолоартериальные анастомозы. [117]. Эта характеристика сосудистого расположения обобщает гипердинамическую циркуляцию и прогрессирующую сердечную недостаточность в сдвоенный насос [117]. Риск гибели плода с СПОП является консервативно последовательным до 30% на 18-й неделе гестации [118] (уровень доказанности: 3). Различные минимально инвазивные методы, такие как пуповинные коагуляции, кордиоперевязки и фотокоагуляции анастомоза, а также интрафетальные методы, такие как лазерная терапия, выполняются как средство предотвращения остановки насоса близнеца (рис. 5) [119]. Выживание при использовании этих методов лечения составляет около 80% беременностей с СПОП. Если сердечная патология становится очевидной — сдвоенный насос или увеличенная перфузия (в том числе возникновении многоводия), рост массы — проводится внутриматочная терапия [119]. Однако тщательное наблюдение с ультразвуком и доплером не предотвращает внезапную смерть. Тогда необходимое лечение лучше начинать на сроке беременности 16 недель [120]. Частота преждевременных родов до 32 недель беременности составляет около 10% [120]. Последние данные свидетельствуют об обратной зависимости между гестационным возрастом при лечении и гестационным возрастом при рождении. Таким образом, выживаемость может увеличиваться путем выборочного вмешательства в сроке 12–14 недель [121] (уровень доказательности: 3).

#### Монохориальные моноамниотические близнецы

- Перекручивание пуповин почти всегда присутствует у монохориальных близнецов, поэтому не влияет на уровень их заболеваемости и смертности (степень рекомендации: D).



**Рис. 5.** (а) Срединно-сагитальное ультразвуковое изображение близнеца/насоса при беременности, осложненной обратной артериальной перфузией двойни. (b,c) сагитальное изображение объема обратной артериальной перфузии двойни. (d) внутриматочная лазерная процедура как средство остановки кровотока объема обратной артериальной перфузии двойни. Иголка позиционируется под ультразвуковым контролем в объем обратной артериальной перфузии двойни возле вхождения пуповины

- Родоразрешение кесаревым сечением рекомендуется в 32–34 недели (степень рекомендации: D).

Монохориальная беременность составляют примерно 5% от монохориальных многоплодных беременностей [122]. Перинатальные потери на сроке беременности 16 недель достигают 50% [123] (уровень доказательности: 3). Большинство потерь связаны с аномалиями развития плода и самопроизвольным выкидышем [123] (уровень доказательности: 3). Ведение таких беременностей до сих пор представляет сложность и требует большого клинического опыта. Коэффициент потерь снизился: с 40% в более давней литературе [124–126] до 10–15% в недавних исследованиях [127] (уровень доказательности: 2). В когортных исследованиях среди 98 монохориальных многоплодных беременностей перинатальная смертность (от 20 недель беременности до 28-дневного возраста) составляла 19% [128]. Тем не менее, этот показатель составлял 17% после исключения плодов с летальными аномалиями. Заболеваемость СФФП и травмы головного мозга — 6% и 5% соответственно [128] (уровень доказательности: 3). Рекомендуемые сроки родоразрешения варьируются от 32 до 36 недель. Последние данные свидетельствуют о том, что монохориальные беременности находятся в группе повышенного риска гибели плода, в сравнении с другими типами двойни, и должны быть родоразрешены кесаревым сечением от 32 до 34 недель беременности (уровень доказательности: 3). Это основано на том, что риск пролонгации беременности после 32+4 недель повышает риск гибели плодов, в сравнении с риском дыхательных неонатальных осложнений во время родоразрешения [129].

Для монохориальной двойни после селективного прерывания (из-за аномалии, СПОП, тяжелой СФФП или ЗВУРП) пуповинной окклюзией рекомендуется рассечение для предотвращения гибели плода другого близнеца из-за обвита

тия пуповиной [132–135]. Частота преждевременных разрывов оболочек выше, а гестационный срок при родах монохориальной двойни ниже (уровень доказательности: 3).

#### **Сросшиеся близнецы**

Случаи беременности сросшимися близнецами наблюдаются крайне редко (примерно 1 на 100 тыс. беременностей, 1% от монохориальных многоплодных беременностей). Сросшиеся близнецы всегда монохориальные моноамниотические. Диагностика проводится с помощью УЗИ в I триместре. Анализ 14 случаев показал, что после постановки диагноза 20% родителей приняли решение о прерывании беременности и 10% плодов умерли внутриутробно. Среди пар, которые предпочли оставить беременность, выживаемость к моменту выписки составляла лишь около 25%, из них у большинства наблюдался значительный уровень заболеваемости [136].

Классификация сросшихся близнецов зависит от сообщения между собой. Наиболее распространенной формой является торакопагия (thoracopagus), при которой близнецы имеют точки пересечения между грудными клетками и животами, часто со слиянием печени, сердца и кишечных структур [136].

При таких беременностях подробное экспертное УЗИ (с или без МРТ) имеет важное значение для подробного изучения сердечно-сосудистой (и других) системы близнецов, насколько это возможно до родов. Ранее были случаи вагинальных родов сиамских близнецов, но необходимо отметить, что при таких беременностях существует значительный риск осложнений при родах (дистония и разрыв матки), поэтому в случае беременности сиамскими близнецами родоразрешение проводится только путем кесарева сечения [137]. Беременные должны быть направлены в центр плода и консультированы различными специалистами. Такая беременность ассоциируется с высокими показателями постнатальной смертности и почти всегда — с высокими уровнями заболеваемости.

#### **Литература:**

[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15821/full?campaign=HSBestof16\\_Medicine#publication-history](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15821/full?campaign=HSBestof16_Medicine#publication-history)

УДК 618.252-007+618.498-089.888.11

Ю.В. Давыдова<sup>1,2</sup>, А.А. Огородник<sup>1</sup>, И.С. Лукьянова<sup>1</sup>, С.О. Сиромеха<sup>2</sup>

## Сросшиеся близнецы: диагностика и акушерская тактика

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев<sup>2</sup>ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):25-31; doi 10.15574/PP.2017.70.25

**Актуальность.** Сросшиеся близнецы (conjoined twins) — редкое и сложное осложнение монозиготных двоен, при котором наблюдается высокий риск перинатальной смертности. Особое значение имеет ранняя диагностика сросшихся близнецов, которая позволяет выработать акушерскую тактику и информировать родителей в отношении вариантов наблюдения, прерывания беременности (в том числе избирательного фетоцида при тройне), сроков и вариантов родоразрешения, если принято решение о пролонгировании беременности, а также оценка возможности и варианта послеродовой хирургии.

**Клинический случай.** Беременная поступила в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии в сроке 29 недель. Впервые диагностированы торакопаги в третьем триместре беременности. В сроке 32 недели проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение. Новорожденные умерли в отделении интенсивной терапии от быстро прогрессирующей и не поддающейся коррекции сердечной и дыхательной недостаточности. Послеоперационный период протекал без особенностей.

**Выводы.** Диагностика сросшихся близнецов должна быть проведена на максимально ранних сроках беременности. Оказание перинатальной помощи при данной патологии должно проводиться в родоопомощательном учреждении высшего уровня с обязательным участием мультидисциплинарной команды неонатологов-реаниматологов, детских хирургов.

**Ключевые слова:** сросшиеся близнецы, торакопаги, беременность, мультидисциплинарная команда.

### Conjoined twins: diagnostics and obstetric tactics

Yu.V. Davydova<sup>1,2</sup>, A.A. Ogorodnyk<sup>1</sup>, I.S. Lukyanova<sup>1</sup>, S.O. Siromaha<sup>2</sup><sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>2</sup>SI «National Institute of Cardiovascular Surgery named after N.M. Amosova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Rationale.** Conjoined twin is a rare and complex congenital malformation with severe mortality and morbidity. The more common type of conjoined twins is thoracopagus that is fused at the frontal plane of a thorax and often involves the heart. The article reports a case of conjoined thoracopagus twins that were diagnosed by ultrasonography at the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy. The early diagnosis of conjoined twins allows providing reasonable obstetric tactics and informing parents about options for monitoring, abortion on therapeutic grounds (including selective feticide with triple), delivery time and its mode if a decision of pregnancy prolongation is made. The assessing of possibility and type of prearranged planned postpartum surgery is important in such a case as well.

**Case Report.** Pregnant woman was diagnosed with conjoined twins, thoracopagus, by ultrasonography at 29 weeks of gestation, when she was admitted to our clinic at the Department of pathology of pregnancy and childbirth. At 32 weeks of gestation, the cesarean section with precise prophylactics of uterine damage and excessive bleeding was performed. The newborns with multiple congenital malformations of heart, lungs, liver, intestine and bowel died in the intensive care unit from a rapidly progressing and uncontrollable cardiac and respiratory failure. The postoperative period was within normal.

**Conclusions.** Diagnosis of conjoined twins should be carried out at the first trimester of pregnancy. Provision of perinatal care for this pathology should be carried out in a maternity institution with a compulsory participation of a multidisciplinary team of neonatologists, intensivists, pediatric surgeons.

**Key words:** conjoined twins, thoracopagi, pregnancy, multidisciplinary team.

### Зрощені близнюки: діагностика і акушерська тактика

Ю.В. Давидова<sup>1,2</sup>, А.А. Огородник<sup>1</sup>, І.С. Лук'янова<sup>1</sup>, С.О. Сіромеха<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені Н.М. Амосова НАМН України», м. Київ

**Актуальність.** Зрощені близнюки (conjoined twins) — рідкісне і складне ускладнення монозиготних двійнят, при якому існує високий ризик перинатальної смертності. Особливе значення має рання діагностика зрощених близнюків, яка дає змогу виробити акушерську тактику та інформувати батьків щодо варіантів спостереження, переривання вагітності (в тому числі виборчого фетоциду при трійні), термінів і варіантів розродження, якщо прийнято рішення про пролонгацію вагітності, а також оцінка можливості та варіанти післяпологової хірургії.

**Клінічний випадок.** Вагітна госпіталізована до відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології в терміні 29 тижнів. Вперше діагностовано торакопаги в третьому триместрі вагітності. У терміні 32 тижнів проведено оперативне розродження шляхом операції кесарів розтин. Новонароджені померли у відділенні інтенсивної терапії від швидко прогресуючої серцевої і дихальної недостатності, яка не піддавалась корекції. Післяопераційний період перебігав без особливості.

**Висновки.** Діагностика зрощених близнюків має проводитися на максимально ранніх термінах вагітності. Надання перинатальної допомоги при даній патології має проводитися в родоопомічній установі вищого рівня з обов'язковою участю мультидисциплінарної команди неонатологів-реаніматологів, дитячих хірургів.

**Ключові слова:** зрощені близнюки, торакопаги, вагітність, мультидисциплінарна команда.

### Актуальность

Сросшиеся близнецы (СБ) — редкое и сложное осложнение монозиготных двоен, при котором наблюдается высокий риск перинатальной смертности. Особое значение имеет ранняя диагностика СБ, которая позволяет выработать акушерскую тактику и информировать родителей в отношении вариантов наблюдения, прерывания беремен-

ности (в том числе избирательного фетоцида при тройне), сроков и вариантов родоразрешения, если принято решение о пролонгировании беременности, а также оценить возможности и вариант послеродовой хирургии. Поскольку большинство родителей предпочитают немедленное прерывание беременности при подтверждении диагноза, в доступной литературе имеются лишь ограниченные данные

**Классификация Сент-Илера**

Краниопаги — «Terata anadidyma» (проксимальное слияние)	
Торакопаги и омфалопаги — «Terata anacatadyma» (медиальное слияние)	
Ишиопаги и пигопаги — «Terata catadyma» (дистальное слияние)	
Сросшиеся близнецы, соединенные в форме H:	
Краниопаги: цефалическое слияние, наиболее часто имеет место частичное слияние	
Торакопаги и стернопаги: слияние в верхней части грудной клетки: 100% случаев — слияние печени и 75% случаев слияние сердца	
Омфалопаги: общая брюшная полость	
Ишиопаги: переднее соединение в нижней части туловища	
Пигопаги: слияние по крестцу и копчику	
Тератодельфы: соединение в верхней части тела в виде лямбда ( $\lambda$ ):	
Джанисепы или цефалопаги: слияние верхней части туловища с двумя лицами, отвернувшимися друг от друга на соединенной голове	
Торакодельфы или иниоты: соединение по лицам и грудной клетке	
Пельвидельфы: прикрепление головы к тазу	
Тератодимы: соединение каудально в форме Y:	
Иниодимы: соединение в затылочной области	
Ксифодимы или стернодимы: соединение по груди	
Торакодимы: соединение по грудной клетке	
Парапаги: сросшиеся близнецы по параллельной оси:	
Цефалические парапаги:	Имеют отдельные головы бок о бок
Мезопаги:	СБ в форме X по срединному соединению
Каудальные парапаги:	Соединение нижних конечностей и таза
Круципаги: сросшиеся близнецы по противоположной оси:	
Цефалические круципаги — у каждого есть своя голова	
Каудальные круципаги	
Анатомические типы сросшихся близнецов (по Лутц)	
Тератопаги	
a) Цефалопаги	
b) Торакопаги	
c) Пигопаги	
Тератодимы	
d) Иниодимы	
e) Стернодимы	
f) Торакодимы	
Тератодельфы	
g) Пельвидельфы	
h) Торакодельфы	

о характере перинатальной помощи и наблюдении за СБ.

Современная статистика свидетельствует о том, что СБ встречаются примерно в 0,2: 10,000 беременностей, при этом есть данные лишь о 0,05: 10,000 живорождений, чаще у близнецов женского пола. Классификация СБ установлена в 1832 г. Ж. Сент-Илером и используется до сих пор в модификации Л. Болка (профессор анатомии в Амстердамском университете) [1, 5, 11].

Процесс образования двойни происходит на самых ранних стадиях эмбриогенеза. Если деление зиготы происходит в течение первых 4 дней после оплодотворения, возникает дихориальная, диамниотическая двойня, потому что трофобласт (хорион) дифференцируется в это время. Если деление зиготы происходит между 4 и 8-м днями после оплодотворения, то возникает монохориальная диамниотическая двойня, поскольку амнион дифференцируется примерно через 8 дней после оплодотворения. Когда деление зиготы происходит на 14-й день после оплодотворения, получается монохориальная моноамниотическая двойня. Любое деление после 14-го дня после оплодотворения приводит к неполному делению, поскольку эмбрион не способен к делению. Чем позже деление, тем более серьезные последствия. На сегодня нет убедительных данных о роли расы, наследственности, порядка рождения или кровного родства на возникновение СБ, кариотипические аномалии чаще отсутствуют [2, 7, 16].

До 1960-х годов до использования ультразвукового исследования (УЗИ) описано только четыре случая СБ, диагностированных радиологическим методом. В 1995 г. Маджо сообщил об УЗИ торакопагов с одним сердцем в сроке 8 недель, с последующим подтверждением диагноза в сроке 13 недель. В 1997 г. Хилл поставил диагноз «Сросшиеся близнецы в возрасте 6 недель 6 дней», диагноз подтвержден через 10 недель беременности. На сегодня приоритет для прогноза и выработки акушерской тактики принадлежит магнитно-резонансной томографии (МРТ) в первом триместре беременности, с тем, чтобы впоследствии планировать место родоразрешения и возможного хирургического разделения, если это вообще возможно. Повторные УЗИ в сроке 12–13 недель подтверждают общую анатомию и рекомендуются для предотвращения ложноположительного диагноза [3, 10, 11, 12].

С введением высокоразрешающего и трансвагинального УЗИ точная пренатальная диагностика СБ возможна на ранних сроках беременности. Авторы провели детальный анализ отчетов о случаях, когда для диагностики СБ использовали трехмерное изображение, и сделали вывод, что этот метод не улучшает диагноз, сделанный двумерным ультразвуком. В целом, очень ранний пренатальный диагноз и 3D-изображения первого триместра дают очень мало дополнительной практической медицинской информации по сравнению с 11–14-недельным УЗИ.

Ультразвуковые сонографические признаки СБ:

1. Единственный внеамниотический желточный мешок, так как он заключен между амнионом и хорионом.
2. Единственный эмбрион с проявлением bifid до 10 гестационных недель.
3. Датчик фиксирует одновременное движение обоих эмбрионов.
4. Визуализация двух сердец или двух желудков.

Перинатальный прогноз для СБ неблагоприятный, в 40% случаев имеют место мертворождения. Часто диагностируется многоводие (50%), сердечные мальформации, омфалоцеле и дефекты нервной трубки. Сразу после диагностики нежизнеспособных СБ рекомендуется прерывание беременности [1, 2, 6, 9].

В работе израильских авторов сообщается о серии случаев из четырех СБ, диагностированных до 16 недель беременности. В одном случае беременность получена в результате искусственного оплодотворения интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов *in vitro* (IVF-ICSI) с криоконсервированными эмбрионами, а остальные были спонтанными. В трех случаях диагностированы торакопаги, при этом имело место увеличение воротникового пространства или большие затылочные кисты, в одном случае диагностированы омфалопаги. Все беременности прерваны путем расширения шейки матки и эвакуации содержимого матки [8].

В работе бразильских авторов проанализирован опыт одного центра в ведении беременности при 36 случаях СБ за 12 лет: 69,4% торакопагов, 13,9% парапагов, 8,3% омфалокиопагов 5,6% омфалопагов и 2,8% каудальных парапагов. Врожденные мальформации сердца обнаружены у 91,6% пар близне-

цов, а связанные с ними пороки — в 61,8% случаев: аномалии конечностей — у 36,1%, дефекты брюшной стенки — у 25,0%, расщелина губы и/или нёба — у 13,9%, врожденная диафрагмальная грыжа — в 5,5%. Хирургическое разделение считалось неосуществимым и прогноз летальным в 30 (83,3%) случаях. Прекращение беременности выполнено у 12 беременных с плохим прогнозом. Во всех остальных случаях выполнено кесарево сечение. Пять пар близнецов подверглись хирургическому отделению, и шестеро детей выжили. Общая выживаемость составила 8,3%, а в выжившей популяции — 13,6% [3].

Что касается акушерской тактики, если в случае диагностики потенциально жизнеспособных СБ родителями принято решение о пролонгировании беременности, то после 24 недель беременности выбор между вагинальными родами и кесаревым сечением делается на основании безопасности матери и неонатальных критериев. Когда тяжелые формы диагностируются до беременности в течение 24 недель, следует рассмотреть прекращение беременности путем вагинального родоразрешения. Проведение кесарева сечения позволяет избежать дистоции, разрыва матки и антенатальной гибели плода [4, 5, 10, 12, 13].

Прекращение беременности в случаях СБ и отсутствия возможности внеутробного выживания нацелено на минимизацию материнских рисков, связанных с трудностями, с рождением СБ, которые неизменно возникают при проведении кесарева сечения в третьем гестационном триместре, а также с рисками многоплодной беременности вообще. Аборт, проведенный в первом триместре, уменьшает риск материнских осложнений и не подвергает женщину процедуре, которая может повредить целостность ее матки и репродуктивное здоровье, особенно, когда разрез на матке приходится проводить в области тела матки (корпорально). Нужно помнить, что в таком случае все последующие роды будут заканчиваться кесаревым сечением, так как после корпорального кесарева сечения риск разрыва матки очень высок [7, 11, 14, 15].

В среднем у 6–10 СБ ежегодно проводится хирургическое лечение. Только в тех случаях, когда общность органов плода ограничена, возможно хирургическое вмешательство в возрасте около года.

В хирургическом лечении СБ выделяется три категории:

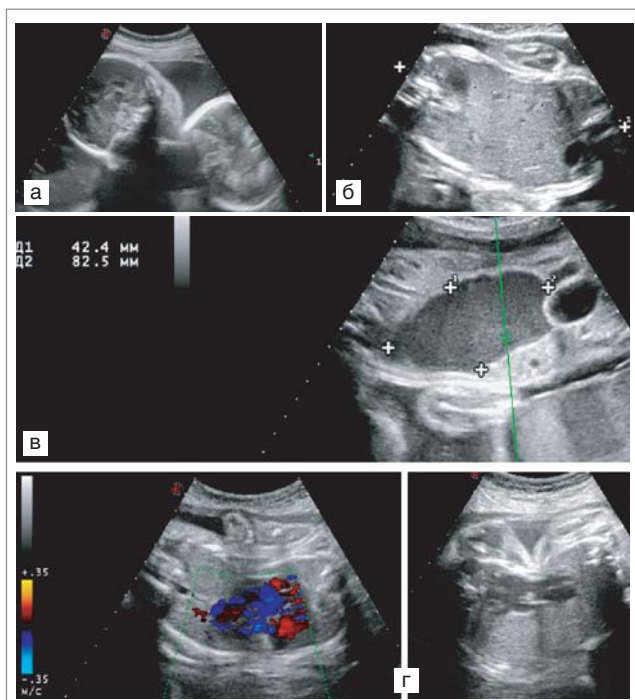
- Категория I: хирургическое вмешательство не должно рассматриваться, если слияние сердечной мышцы таково, что невозможно построить одно единственное функционирующее сердце.
- Категория II: аварийное разделение в случае:
  - смерти одного из близнецов;
  - если один из близнецов умирает и угрожает жизни другого;
  - наличия аномалии, которая несовместима с жизнью, если ее не лечить.
- Категория III: запланированное разделение, когда состояние детей считается достаточно стабильным, чтобы выполнить необходимые исследования изображений, которые позволяют точно отображать разделение [10, 12].

Идеальное время для разделения — 3–6 месяцев, когда имеет место оптимальное физиологическое состояние и эластичность тканей. В случае хирургического вмешательства необходим высокоспециализированный центр и опытная бригада хирургов, анестезиологов и intensivистов [6, 10].

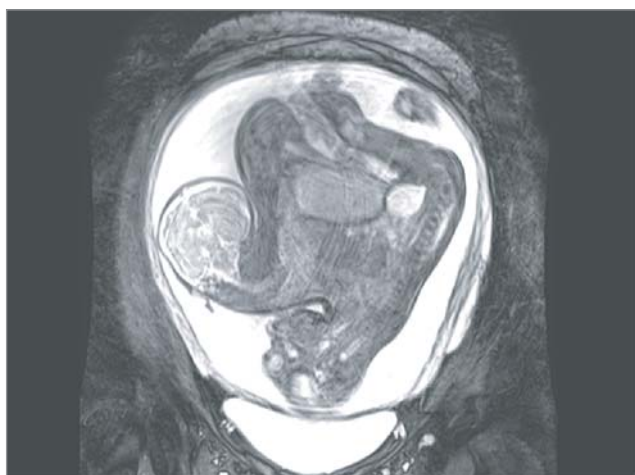
Первая успешная операция по разделению СБ проведена профессором Дойеном в 1902 г. в Париже для отделения сестер Радика–Дудика, у одной из которых развился брюшной туберкулез и она умерла, а другая выжила [12].

Вероятность и успешность разделения зависит от качественной оценки анатомического строения с помощью УЗИ и МРТ. Основная цель пренатальной визуализации заключается в оценке степени жизнеспособности плодов после родоразрешения и хирургического разделения (распределения органов между двумя близнецами). Успех хирургического разделения всецело зависит от места соединения и органов, которые являются общими. Это может варьироваться от относительно простой до очень сложной операции, и большинство из них рискованы и опасны для жизни [8, 12, 13].

**Клинический случай.** *Беременная С., 20 лет,* поступила в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины» с диагнозом «Беременность 29 недель, монохориальная моноамниотическая двойня, сросшиеся близнецы, анемия тяжелой степени». При проведении УЗИ выявлено: в полости матки 2 живых плода, в головном предлежании, сросшиеся на уровне грудной клетки и живота (торако-омфалопаги). Движения, сердцебиение визуализируют-

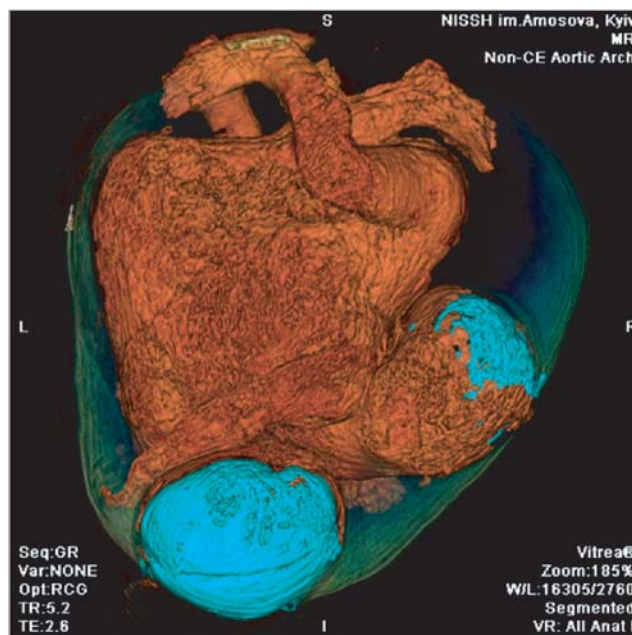


**Рис. 1.** УЗИ: а — взаимное расположение головок плодов; б — общая брюшная полость; в — общий толстый кишечник; г — общее сердце



**Рис. 2.** Сросшиеся близнецы в полости матки

ся, общее сердце — ЧСС 137–150 в минуту, ритмичная, визуализируются удвоенные желудочки с общей верхушкой и удвоенные предсердия, две дуги аорты, визуализация отхождения ЛА значительно затруднена, венозный приток к предсердиям нарушен. Легкие гипоплазированы. У обоих плодов — два желудка и мочевых пузыря в типичных местах, общее пупочное кольцо. БФМП: 1-й плод (БПД — 75,6 мм (30 недель 3 дня), длина бедра — 54 мм (28 недель 4 дня)); 2-й плод (БПД — 72,7 мм (29 недель), длина бедра — 52 мм (28 недель), по размерам почек, мозжечка плоды соответствовали 29–30 недель). Максимальный диаметр на уровне грудной клетки —



**Рис. 3.** Сросшиеся близнецы в полости матки (3D модель)

120 мм, на уровне живота — 134 мм. В брюшной полости — значительное расширение обширного участка толстого кишечника (42,4 82,5 мм), имеющее обратную перистальтику (рис. 1).

Структуры мозга — без особенностей. Плацента расположена по задней стенке матки, II ст. зрелости, толщиной 34 мм, ацентричное впадение пуповины (2 артерии, 1 вена).

Заключение «Беременность 30 недель, моноамниотическая, монохориальная двойня. МВПР (торако-омфалопаги, сложный ВПС (общее аномальное сердце)), аномалия развития легких, аномалия развития общего толстого кишечника». При доплерометрии выявлены признаки дистресса плодов.

Для уточнения расположения плодов в полости матки, особенностей их анатомии для проведения оперативного родоразрешения путем кесарева сечения и с целью определения возможностей хирургического разделения сросшихся близнецов проведена компьютерная томография (КТ), МРТ в НИССХ им. Н. Амосова (рис. 2, 3).

В представленном случае СБ соединялись в грудной клетке, а брюшная полость формировала торако-омфалопагус, с одним функциональным сердцем и одной восходящей аортой разделенной на две дуги. После консультации в НИССХ имени Н.М. Амосова случай СБ классифицирован как Категория I, когда оперативное разделение невозможно.

Учитывая, что диагноз СБ заподозрен в третьем триместре беременности, подтвер-

жден в сроке 29–30 недель, детализация диагноза не позволяла провести хирургическое разделение близнецов, консилиумом было решено провести плановое абдоминальное родоразрешение. На данном этапе, учитывая позднюю диагностику СБ на амбулаторном этапе наблюдения, основными целями при родоразрешении были: максимально бережное оперативное вмешательство, технически позволяющее поэтапное извлечение головок плодов, грудного и тазового отделов большого диаметра, профилактика травматизации матки и предотвращение повышенной кровопотери. Основанием для выбора метода родоразрешения было то, что монохориальная, моноамниотическая двойня должна быть родоразрешена в сроке 32 недели путем плановой операции кесарева сечения. После тщательной предоперационной подготовки, включая коррекцию тяжелой железодефицитной анемии повторными введениями сахарата железа (Суфер), родоразрешение проводилось под общей анестезией, учитывая данные 3D модели, применялся модифицированный J-разрез, методики, уменьшающие кровопотерю (электронож, аргоно-плазменная коагуляция, карбетоцин внутривенно после пережатия пуповины). Общая кровопотеря составила 600 мл, повторное введение Суфер, антибиотикотерапия Грандазол в стандартной дозировке в течение пяти дней. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была выписана на шестые сутки с рекомендациями о тщательной контрацепции и обязательным консультированием в ГУ «ИПАГ НАМН Украины» перед планированием следующей беременности.

Новорожденные умерли в отделении интенсивной терапии новорожденных в ГУ «ИПАГ НАМН Украины» от быстро прогрессирующей и не поддающейся коррекции сердечной и дыхательной недостаточности. При проведении патоморфологического исследования диагноз множественных внутриутробных пороков развития подтвердился.

### Выводы

Диагностика СБ должна проводиться на максимально ранних сроках беременности. При любом подозрении на данный диагноз при монохориальной моноамниотической двойне необходимо экспертное заключение консилиума специалистов УЗИ и акушеров-гинекологов на высшем уровне оказания перинатальной помощи.

В случае принятия решения о пролонгировании беременности для определения расположения в полости матки и уточнения анатомических нарушений для оценки возможности хирургического разделения обязательно необходимо МРТ (до 22 недель беременности и перед родоразрешением путем кесарева сечения). На сегодня подобная лечебно-диагностическая помощь возможна в системе НАМН Украины.

Проведение оперативного родоразрешения при СБ выполняется в родовспомогательном учреждении высшего уровня перинатальной помощи бригадой опытных акушеров-гинекологов с обязательным участием мультидисциплинарной команды неонатологов-реаниматологов, детских хирургов, при необходимости, — кардиохирургов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. A Randomized Trial of Planned Cesarean or Vaginal Delivery for Twin Pregnancy / J.F. Barrett, M.E. Hannah, E.K. Hutton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Oct. 3, Vol. 369 (14). — P. 1295–1305.
2. Antenatal detection of conjoined twin / U.K. Sharma, A. Dangol, C.D. Chawla, C.D. Shretha // *J. Nepal. Med. Assoc.* — 2007. — Vol. 46. — P. 133–135. — Medline.
3. Brizot M.L. Conjoined twins pregnancies: experience with 36 cases from a single center / M.L. Brizot, A.W. Liao, L.M. Lopes // *Prenatal Diagnosis.* — 2011. — Dec., Vol. 31, Issue 12. — P. 1120–1125.
4. Caesarean section; NICE Clinical Guideline [Electronic resource]. — 2011. — November. — Access mode : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>. — Title from screen.
5. Christopher D. An evidence-based approach to determining route of delivery for twin gestations / D. Christopher, B.K. Robinson, A.M. Peaceman // *Rev. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 4 (3–4). — P. 109–116.
6. Conjoined twins in Cameroon: issues inherent in diagnosis and management in the African context / A. Chiabi, D. Nkemayim, P-F. Tchokoteu [et al.] // *Afr. J. Reprod. Health.* — 2009. — Vol. 3. — P. 127–135.
7. Conjoined twins: what ultrasound may add to management / F. Cuillier, K. Comalli Dillon, F. Grochal [et al.] // *J. Prenat. Med.* — 2012. — Jan.— Mar.; Vol. 6 (1). — P. 4–6. — PMID: PMC3414243.
8. Diagnosis of conjoined twins before 16 weeks' gestation: the 4-year experience of one medical center / R. Maymon, S. Mendelovic, M. Schachter [et al.] // *Prenatal Diagnosis.* — 2005. — September, Vol. 25, Issue 9. — P. 839–843.
9. Early prenatal diagnosis of conjoined cephalopagus twins / I.R. Makhoul, D. Goldsher, M. Okopnik, M. Bronshtein // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2003. — Vol. 5. — P. 530–531. — Medline, ISI.
10. Hofmeyr G.J. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy / G.J. Hofmeyr, J.F. Barrett, C.A. Crowther // *Cochrane Database*



- Syst. Rev. — 2015. — Dec. 19 12:CD006553. — doi: 10.1002/14651858.CD006553.pub3.
11. Lee Y.M. Delivery of twins / Y.M. Lee // Semin. Perinatol. — 2012. — Jun., Vol. 36 (3). — P. 195—200. — doi: 10.1053/j.semperi.2012.02.004.
  12. Management of monochorionic twin pregnancy [Electronic resource] / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (December 2008) — Access mode: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg51>. — Title from screen.
  13. McHugh K. Imaging of conjoined twins / K. McHugh, E.M. Kiely, L. Spitz // Pediatr. Radiol. 2006. — Vol. 36. — P. 899—910. — CrossRef, Medline, ISI
  14. McMahon C.J. Congenital heart defects in conjoined twins: outcome after surgical separation of thoracopagus / C.J. McMahon, R. Spencer // Pediatr. Cardiol. — 2006. — Vol. 27. — P. 1—12. — CrossRef, Medline, ISI.
  15. Pajkrt E. First-trimester diagnosis of conjoined twins / E. Pajkrt, E. Jauniaux // Prenatal diagnosis. — 2005. — September, Vol. 25, Issue 9. — P. 820—826.
  16. Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple births with congenital anomaly: a registry-based study in 14 European countries 1984—2007 / B. Boyle, R. McConkey, E. Garne [et al.] // BJOG. — 2013. — May, Vol. 120 (6). — P. 707—716. — doi: 10.1111/1471-0528.12146. Epub 2013 Feb 6.

### Сведения об авторах:

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Огородник Артем Александрович** — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Лукьянова Ирина Сергеевна** — д.мед.н., проф., научный руководитель отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Сиромеха Сергей Олегович** — к.мед.н., гл. врач ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени М.М. Амосова». Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6.

Статья поступила в редакцию 12.03.2017 г.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

#### Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**В.В. Лазоришинец<sup>1</sup>, Ю.В. Давыдова<sup>1,2</sup>,  
А.А. Крикунов<sup>1</sup>, А.А. Огородник<sup>2</sup>, В.И. Кравченко<sup>1</sup>**

## **Периоперационная профилактика акушерских и перинатальных осложнений при выполнении операций с использованием искусственного кровообращения в период гестации**

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):32-36; doi 10.15574/PP.2017.70.32

Проведено 10 кардиохирургических операций с искусственным кровообращением у беременных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Показано, что периоперационная профилактика невынашивания и преждевременных родов у данных пациенток микронизированным прогестероном (утрожестан) вагинальным введением позволяет добиться вынашивания беременности до срока планового кесарева сечения (39 недель) и рождения здоровых детей. Выбор препарата объясняется высоким уровнем безопасности, эффективностью, возможностью использования во всех триместрах беременности, что имеет решающее значение в профилактике не только акушерских и перинатальных, но и тяжелых кардиологических осложнений после выполнения операций на открытом сердце во время беременности.

**Ключевые слова:** тяжелая сердечно-сосудистая патология, беременность, кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением, профилактика акушерских и перинатальных осложнений, утрожестан.

### **Perioperative prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant undergoing extracorporeal circulation interventions**

*V.V. Lazorishynets<sup>1</sup>, Ju.V. Davydova<sup>1,2</sup>, A.A. Krykunov<sup>1</sup>, A.O. Ogorodnyk<sup>2</sup>, V.I. Kravchenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

In total 10 cardiovascular surgeries with extracorporeal circulation in pregnant with severe cardiovascular pathology have been performed. It was shown that the perioperative prophylaxis of miscarriage and preterm premature births in these female patients by vaginal administration of micronized progesterone (Utrogestan) allows reaching the term of planned caesarean section (39 weeks of gestation) and the birth of healthy children. The choice of the agent is due to the high safety level, efficacy, and the possibility of administration during all trimesters of pregnancy, which is crucial in the prevention of not only obstetric and perinatal complications, but also severe cardiological ones after the open-heart operations across pregnancy.

**Key words:** severe cardiovascular pathology, pregnancy, cardiovascular surgeries with extracorporeal circulation, prevention of obstetric and perinatal complications, Utrogestan.

### **Періопераційна профілактика акушерських і перинатальних ускладнень під час виконання операцій із застосуванням штучного кровообігу в період гестації**

*В.В. Лазоришинець<sup>1</sup>, Ю.В. Давидова<sup>1,2</sup>, А.А. Крикунов<sup>1</sup>, А.О. Огородник<sup>2</sup>, В.І. Кравченко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Проведено 10 кардіохірургічних операцій зі штучним кровообігом у вагітних з важкою серцево-судинною патологією. Показано, що періопераційна профілактика невиношування і передчасних пологів у даних пацієнток микронізованим прогестероном (утрожестан) вагінальним введенням дозволяє досягти виношування вагітності до терміну планового кесаревого розтину (39 тижнів) і народження здорових дітей. Вибір препарату пояснюється високим рівнем безпеки, ефективністю, можливістю застосування в усіх триместрах вагітності, що має вирішальне значення у профілактиці не лише акушерських і перинатальних, але і важких кардіологічних ускладнень після виконання операцій на відкритому серці під час вагітності.

**Ключові слова:** важка серцево-судинна патологія, вагітність, кардіохірургічна операція зі штучним кровообігом, профілактика акушерських і перинатальних ускладнень, утрожестан.

Среди непрямых причин материнской смертности заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место, несмотря на значительный прогресс в методах хирургического лечения врожденных и приобретенных пороков сердца, кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, аутоиммунных заболеваний, а также усовершенствование методов фармакотерапии нарушения ритма

сердца, артериальной гипертензии, легочной гипертензии, сердечной недостаточности.

При физиологическом течении беременности нагрузка на сердечно-сосудистую систему женщины значительно увеличивается в связи с возрастанием объема циркулирующей крови, что вызывает увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, снижение системного сосудистого сопротивления, опре-

деленное расширение камер сердца. Если течение беременности осложняется гипертензивными расстройствами (гестационная гипертензия, преэклампсия) или железodefицитной анемией, имеет место дополнительная нагрузка на сердечно-сосудистую систему, восстановление измененных функций которой происходит через 6–8 месяцев при тяжелой преэклампсии.

У женщин с оперированным сердцем, некорригированными врожденными или приобретенными пороками сердца (выявленными во время беременности или предшествующими) компенсаторные способности сердечно-сосудистой системы во время гестации снижены, присоединение гипертензивных осложнений беременности или железodefицитной анемии может иметь тяжелые последствия, а в ряде случаев возникает риск таких тяжелых осложнений, как диссекция аорты, прогрессирование сердечной недостаточности, отек легких, тяжелая дисфункция клапанов сердца и магистральных сосудов, что требует экстренного кардиохирургического вмешательства во время беременности с использованием искусственного кровообращения (ИК).

Применение ИК во время беременности является процедурой высокого риска и связано с риском материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Впервые ИК во время беременности было применено в 1958 г. Dubourg и соавт. при коррекции тетрады Фалло в сроке 11 недель, а в сроке 25 недель произошли спонтанные преждевременные роды.

John и соавт. (клиника Мейо, США) представили в 2011 г. результаты серии операций на открытом сердце во время беременности. Средний гестационный возраст при кардиохирургическом вмешательстве составил 25 недель, произошло 11 преждевременных родов (6 в сроке меньше 33 недель, а 5 — в сроке 33–36 недель), при этом у новорожденных в одном случае отмечена задержка внутриутробного роста плода, в семи — респираторный дистресс-синдром.

В публикации Yates и соавт. представлены данные об 11 операциях на аортальном клапане во время беременности, все женщины выжили, но в трех случаях отмечена антенатальная гибель плода, даже при условии наблюдения за состоянием матери и плода во время проведения кардиохирургической операции (КХО).

В публикации S.-M. Yuan приведен анализ работ, посвященных проведению ИК у бере-

менных, с 1991 по 2013 гг., при этом у 150 (96,8%) пациенток показанием к ИК была необходимость КХО, реанимация после эмболии околоплодными водами, у 5 (3,2%) — обеспечение циркуляции крови во время кесарева сечения. Показатель летальности составил 3% (у небеременных 3,4%), репродуктивные потери — 9–30%, внутриутробная гибель плода при операциях в сроке до 15 недель — 17%, после 15 недель — 2,4%.

В работе S. Hosseini проанализированы исходы 16 беременностей у женщин, подвергшихся urgentной КХО с ИК в период между 1999 и 2014 годами (средний возраст  $27 \pm 7$  лет, средний срок гестации  $13 \pm 7,7$  недели). Показания к операции: дисфункция протезированного клапана у 12 женщин (пять аортального клапана, семь митрального клапана), один клапанный эндокардит, один критический аортальный стеноз, внутрисердечные опухоли у двух женщин. Одиннадцать пациенток оперированы в первом триместре гестации, трое — во втором триместре и двое — в третьем триместре. Результаты ретроспективного анализа включали материнские переменные по возрасту, гестационному возрасту, показанию к КХО, характеру предшествующих операций, хирургическим особенностям, материнской заболеваемости и смертности, типу родов, в то время как внутриутробные переменные включали заболеваемость, низкий вес при рождении, недоношенность и мальформации плода. Распределение пациенток на две группы проводилось по исходу для плода: группа А (n=9) — беременность закончилась рождением живого ребенка, группа В (n=7) — беременность закончилась прерыванием или мертворождением. В обеих группах не было случаев смерти матерей. Также не отмечено существенных различий между группами по возрасту, гестационному возрасту, предшествующей сердечной операции, типу операции, продолжительности операции, перфузионному давлению и температуре тела во время ИК. Длительность ИК была больше ( $p=0,028$ ) в группе В ( $110,3 \pm 57,1$  мин.), чем в группе А ( $62 \pm 15,7$  мин.), время пережатия аорты составило  $54,3 \pm 27,2$  мин. и  $38,7 \pm 9,3$  мин. в группах А и В соответственно ( $p=0,014$ ). Пациентки группы В получали более высокие дозы инотропов в периоперационном периоде. Авторы сделали вывод о том, что более короткое время ИК и время пережатия аорты приводит к улучшению исходов для плода. Увеличение периоперационной дозы

инотропной поддержки может привести к снижению выживаемости плода.

Большинство авторов приходят к выводу, что если необходимость в экстренной кардиохирургической операции возникает в сроке до 28 недель, приоритет отдается сохранению жизни матери. В сроке 28–32 недели прогноз для плода является неопределенным, поэтому сложно сделать выбор о первоочередности родоразрешения или КХО. В сроке гестации более 32 недель целесообразно провести в первую очередь родоразрешение с последующей КХО.

При проведении КХО с ИК возможны следующие осложнения: активация сократительной деятельности матки, развитие гипоперфузии плаценты, дистресса плода. Изменения состояния беременной могут негативно влиять на состояние плода, реализуясь через поступление микрохимических клеток, плацентарных экзосом и частичек. Во время ИК имеется большая экстракорпоральная поверхность контакта, повышенный синтез простагландинов может вызвать ранний вазоактивный ответ, а тяжелый ацидоз становится триггером дистресса плода.

Активация сократительной деятельности матки происходит в результате охлаждения, согревания пациентки, дилуции прогестерона, поэтому первоочередной задачей для профилактики невынашивания и преждевременных родов при КХО и ИК является создание прогестеронового блока путем интравагинального введения микронизированного прогестерона (утрожестан). Основанием для выбора утрожестана являются: надежный профиль безопасности, возможность применения во время беременности, высокая эффективность и биодоступность, возможность титровать дозу, достаточная длительность эффекта, что является значимым аргументом в пользу использования препарата в группе беременных сверхвысокого риска материнских и перинатальных потерь.

Учитывая, что после КХО с ИК беременная может находиться на продолженной искусственной вентиляции легких, интравагинальный путь введения микронизированного прогестерона в мягких капсулах становится единственно возможным и эффективным. Использование препаратов 17-оксипрогестерон капроната представляется сомнительным вследствие высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (отмечено производителем).

С точки зрения профилактики кардиальных осложнений при активации сократительной

деятельности матки, следует помнить, что каждое сокращение миометрия выносит в кровяной ток 300–400 мл крови, что приводит к увеличению сердечного выброса на 50%. Каждое сокращение матки ведет к увеличению частоты сердечных сокращений и объема циркулирующей крови на 50%.

Если в раннем послеоперационном периоде после выполнения КХО с ИК разовьется регулярная сократительная деятельность матки и результатом станет самопроизвольный выкидыш или преждевременные роды, то объем циркулирующей крови увеличится еще на 60–80% за счет декомпрессии нижней полой вены и выхода депонированной крови из сократившейся матки. Все вышеизложенное может привести к тяжелым осложнениям гемодинамики, что негативно повлияет на течение послеоперационного процесса, эффект операции, потребует дополнительных консервативных и, возможно, оперативных вмешательств.

Поэтому правильная профилактика невынашивания и преждевременных родов позволяет улучшить прогноз для матери и плода, как в отношении пролонгирования беременности до жизнеспособности плода, так и в отношении предотвращения тяжелых кардиальных осложнений.

Риски КХО с ИК во время беременности варьируют в зависимости от стадии беременности. В первом триместре существует значительный риск врожденных аномалий. В третьем триместре гемодинамические изменения матери создают значительные риски гемодинамического коллапса, как для матери, так и для плода, при подключении к аппарату ИК и его отключении. Нами принималось во внимание, что второй триместр является условно безопасным временем для проведения КХО и ИК, поскольку основной органогенез плода завершен, но еще не сформировались значительные гемодинамические изменения в кровообращении матери.

В НИССХ им. Н.М. Амосова проведено 10 КХО с ИК у беременных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией: в двух случаях вследствие тромбоза механического клапана сердца в митральной позиции (9 недель и 20 недель), инфекционный эндокардит (21 неделя), субаортальный стеноз (20 недель), 5 женщин с аортальным стенозом и ВаV (18–21 неделя), MaS с аневризмой аорты 62 мм (18 недель).

В случаях репротезирования механических клапанов сердца создавался прогестероновый

Таблица

**Факторы риска активации сократительной деятельности матки при выполнении операций на открытом сердце во время беременности**

Связанные с КХО и ИК	Не связанные с КХО и ИК
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Причиной возможного прерывания беременности при использовании ИК является эффект дилуции, что вызывает снижение уровня прогестерона.</li> <li>2. Снижение концентрации прогестерона приводит к повышенной возбудимости миометрия.</li> <li>3. Особенно опасной для повышения сократимости матки является согревающая фаза после глубокой гипотермии</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тяжелая предрасполагающая патология матери (цианотичный порок, ВПС без коррекции, сердечная недостаточность).</li> <li>2. Стрессовая ситуация — необходимость оперативного вмешательства во время беременности.</li> <li>3. Преждевременные роды в анамнезе.</li> <li>4. Истмико-цервикальная недостаточность (короткая шейка матки)</li> </ol>
<p>Основным успехом периоперационной профилактики невынашивания и преждевременных родов является обеспечение экзогенным прогестероном, как минимум, за неделю до предстоящей операции или, в случае экстренного вмешательства, создание прогестеронового блока 400–600 мкг/сутки до и после оперативного вмешательства после УЗИ-контроля и подтверждения жизнеспособности плода</p>	

блок 400 мкг утрожестана два раза в день перед оперативным вмешательством и после, в остальных случаях в течение недели перед оперативным вмешательством проводилась терапия утрожестаном 200 мкг два раза в день, перед КХО также создавался прогестероновый блок. Во время КХО с ИК проводился мониторинг состояния плода УЗИ+доплер УЗИ, оценивался тонус миометрия, контроль состояния плода и тонуса матки проводился ежедневно в послеоперационном периоде.

Риски невынашивания и преждевременных родов представлены в таблице.

Материнская маточно-плацентарная перфузия контролировалась путем измерения доплеровских показателей в обеих маточных артериях.

Мониторинг плода состоял из последовательных оценок доплеровских показателей в пупочной и средней мозговой артериях с использованием трансабдоминального доплеровского ультразвука.

Учитывая высокий риск возможных мальформаций вследствие выполнения КХО с ИК при тромбозе клапана в первом триместре беременности, по желанию женщины было проведено ее прерывание. У женщины после выполнения КХО с ИК и репротезирования митрального клапана в сроке 20 недель в 21 неделю беременности наступила антенатальная гибель плода, проведено прерывание беременности.

У двух женщин с аортальным стенозом и ВаV после протезирования аортального клапана и выполнения операций на аорте, а также у женщины с субаортальным стенозом беременность развивается без признаков угрозы

прерывания. У пяти женщин (троих с аортальным стенозом и ВаV,1 с синдромом Марфана после протезирования аортального клапана и выполнения операций на аорте) и одной с инфекционным эндокардитом и пластикой митрального клапана беременность пролонгирована до 38–39 недель, проведено плановое абдоминальное родоразрешение, родилось пять здоровых детей, оценка по Апгар 7–8 баллов, средний вес новорожденных 2990+30,5 грамма. Ни у одного новорожденного не было выявлено врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы, послеоперационный период у матерей и период неонатальной адаптации новорожденных протекал без осложнений.

### Выводы

1. Периоперационная профилактика невынашивания и преждевременных родов у женщин группы сверхвысокого риска по материнской смертности и заболеваемости, которым проведена КХО с ИК микроонизированным прогестероном (утрожестан) вагинальным введением, позволяет добиться вынашивания беременности до срока планового кесарева сечения (39 недель) и рождения здоровых детей.

2. Выбор препарата «Утрожестан» объясняется высоким уровнем безопасности, эффективностью, возможностью использования во всех триместрах беременности, что имеет решающее значение в профилактике не только акушерских и перинатальных, но и тяжелых кардиологических осложнений после выполнения операций на открытом сердце во время беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Can pregnant women be safely placed on cardiopulmonary bypass? / Sepehrpour A., Lo T., Shipolini A., McCormack D. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* — 2012. — Vol.15(6). — P.1063—1070.
2. Cardiac surgery during pregnancy / Patel A., Asopa S., Tang A.T. [et al.] // *Tex Heart Inst. J.* — 2008. — Vol.35(3). — P.307—312.
3. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* / John A.S., Gurley F., Schaff H.V. [et al.]. — 2011. — Vol.91(4). — P.1191—1196.
4. Complete correction of a triad of Fallot, in extracorporeal circulation, in a pregnant woman / Dubourg G. Broustet P., Bricaud H. [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* — 1959. — Vol.52. — P.1389—1391.
5. Feto-maternal outcomes of urgent open-heart surgery during pregnancy / Hosseini S., Kashfi F., Samiei N. [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* — 2015. — Vol.24(2). — P.253—9.
6. Mahli A. Cardiac operations during pregnancy: review of factors influencing fetal outcome / A. Mahli, S. Izdes, D. Coskun // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol.69. — P.1622—1626.
7. Management of cardiac myxoma during pregnancy: a case series and review of the literature / John A.S., Connolly H.M., Schaff H.V., Klarich K. // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — Vol.155. — P.177—80.
8. Maternal and fetal outcomes with aortic dissection in pregnant patients with Marfan syndrome / Yang P., Zhang J., Li Y. [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2015. — Vol.50(5). — P.33—40.
9. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience / Stangl V., Schad J., Gossing G. [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — Vol.10. — P.855—860.
10. Mitral valve replacement in pregnancy: a successful strategy for fetal survival / Muretti M., Torre T.M., Mauri R. [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* — 2010. — Vol.19. — P.789—791.
11. Perioperative management and outcomes of aortic surgery during pregnancy / Yates M.T., Soppa G., Smelt J. [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* — 2015. — Vol.149, Issue 2. — P.607—610.
12. Pieper P.G. Cardiac surgery and percutaneous intervention in pregnant women with heart disease / P.G. Pieper, E.S. Hoendermis, Y.N. Drijver // *Neth Heart J.* — 2012. — Vol.20. — P.125—128.
13. Surgical management of valvular heart diseases in pregnancy / Jaffrani A., Malik A., Khawaja R.D. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2011. — Vol.15. — P.91—4.
14. Yuan S.-M. Indications for Cardiopulmonary Bypass During Pregnancy and Impact on Fetal Outcomes / S.-M. Yuan // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2014. — Vol.74(1). — P.55—62.

## Сведения об авторах:

**Лазоришинец Василий Васильевич** — член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., директор ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6; тел. (044) 275-42-33.

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

**Крикунов Алексей Антонович** — д.мед.н., зав. отделения хирургии инфекционного эндокардита ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6.

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

**Кравченко Виталий Иванович** — к.мед.н., зав. отделением хирургического лечения патологии аорты ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 15.03.2017 г.

## НОВОСТИ



## The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)

Vienna, Austria — November 30 — December 2, 2017

### Welcome from Chairs

Dear Colleagues,

We are pleased to announce that the 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) will be held November 30 — December 2, 2017 in Vienna, Austria.

The COGI Congress will continue to provide an innovative and comprehensive overview of the latest research developments in the field, primarily in the areas of IVE, FMM, Family Planning, Menopause and Gyne-Oncology. Many distinguished gynecologists and scientists will join the faculty and will present their experiences and research in the form of debates, discussions and plenary lectures.

The congress will again provide a forum to effectively debate unresolved clinical and therapeutic dilemmas.

We look forward to welcoming you to the vibrant and beautiful city of Vienna.

**More information:** <http://cogi-congress.org/register-for-the-cogi-experience/>

УДК 618.3:616.155.194.8-08-039.57:615.273

**Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник, А.Ю. Лиманская, А.К. Байдер, Л.П. Бутенко**

## **Профилактика акушерских осложнений при анемии хронического заболевания**

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):37-41; doi 10.15574/PP.2017.70.37

В статье приведены данные о патогенезе, особенностях течения и лечения анемии хронического заболевания — второй по частоте в мире анемии, наблюдающейся при воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваниях. Выделены основные биомаркеры, особенности диагностики, развития и риски анемии хронического заболевания у беременных с аутоиммунными заболеваниями. Анемия хронического заболевания вносит значительный вклад в повышение заболеваемости беременных с воспалительными, аутоиммунными, инфекционными и злокачественными заболеваниями. Понимание патогенеза анемии хронического заболевания, ключевой роли гепсидина в регуляции всасывания и высвобождения железа, правильный анализ биомаркеров анемии и воспаления позволяют выработать правильную тактику лечения анемии у беременных. Применение сахара железа в данной группе беременных является целесообразным с точки зрения патогенеза, позволяет добиться быстрого эффекта в лечении анемии при высоком профиле безопасности.

**Ключевые слова:** анемия хронического воспаления, аутоиммунные заболевания, беременность, гепсидин, биомаркеры анемии, препараты внутривенного железа.

### **Prophylactics of obstetric disorders in anemia of chronic disease**

*Iu.V. Davydova, A.A. Ogorodnyk, A.Yu. Limancka, A.K. Bayder, L.P. Butenko*

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

The article presents data of the pathogenesis, clinical peculiarities and treatment of anemia of chronic disease observed in inflammatory, infectious and oncological diseases. The main biomarkers, diagnostic tools, and risks of anemia of chronic disease in pregnant women with chronic diseases are analyzed in the article. Anemia of chronic disease makes a significant contribution to increasing incidence of obstetric disorders in pregnant women with inflammatory, autoimmune, infectious, malignant diseases. The pathogenesis of anemia of chronic disease, with the key role of hepcidin in the regulation of iron absorption and release is presented. Proper analysis of inflammation and anemia biomarkers allows developing the efficacious therapeutic approach to anemia of chronic disease in pregnant women. The intravenous iron therapy in this group of pregnant women is appropriate and allows to achieve the rapid effect in the treatment of anemia with a high safety profile.

**Key words:** anemia of chronic inflammation, autoimmune diseases, pregnancy, hepcidin, biomarkers of anemia, intravenous iron.

### **Профілактика акушерських ускладнень при анемії хронічного захворювання**

*Ю.В. Давидова, А.А. Огородник, А.Ю. Лиманська, А.К. Байдер, Л.П. Бутенко*

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

У статті наведено дані про патогенез, особливості перебігу та лікування анемії хронічного захворювання — другої за частотою у світі анемії, яка спостерігається при запальних, інфекційних та онкологічних захворюваннях. Виділено основні біомаркери, особливості діагностики, розвитку та ризики анемії хронічного захворювання у вагітних з аутоімунними захворюваннями. Анемія хронічного захворювання робить значний внесок у підвищення рівня захворюваності вагітних із запальними, аутоімунними, інфекційними, злоякісними захворюваннями. Розуміння патогенезу анемії хронічного захворювання, ключової ролі гепсидину в регуляції всмоктування і вивільнення заліза, правильний аналіз біомаркерів анемії і запалення дають змогу виробити правильну тактику лікування анемії у вагітних. Застосування сахарату заліза в даній групі вагітних є доцільним з точки зору патогенезу, дозволяє досягти швидкого ефекту в лікуванні анемії при високому профілі безпеки.

**Ключові слова:** анемія хронічного запалення, аутоімунні захворювання, вагітність, гепсидин, біомаркери анемії, препарати внутрішньовенного заліза.

**А**немия хронического заболевания (АХЗ) — вторая по частоте в мире анемия, наблюдающаяся при воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваниях (табл. 1). Центральное место в развитии АХЗ занимает нарушенный гомеостаз железа, характеризующийся уменьшением абсорбции и невозможностью рециркуляции железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к гипоферремии (низкий уровень железа, связанного с трансферрином) и нарушению эритропоэза [1, 4, 5].

Провоспалительные цитокины выполняют роль триггеров в развитии гипоферремии и АХЗ, что реализуется главным образом за

счет эритрофагоцитоза и повышения экспрессии белкового двухвалентного металлопротеина 1 (DMT 1). В результате имеет место увеличение поглощения железа в активированные макрофаги и удержание железа в макрофагах путем снижения регуляции экспрессии ферропортина. Следовательно, высвобождение железа из макрофагов блокируется [1, 6].

При АХЗ нарушается функция ферропортина, трансмембранного экспортера железа из дуоденоцитов в кровотоки. Большую роль в патофизиологии АХЗ играет гепсидин, острофазный белок, регулирующий поглощение железа, экспрессия которого индуцируется липополисахаридами, IL 6 и ингибируется

Таблица 1

**Анемия хронического заболевания в клинике экстрагенитальной патологии**

Воспалительные и аутоиммунные заболевания	Инфекционные заболевания	Онкологические заболевания
Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Саркоидоз Системный васкулит Воспалительные заболевания кишечника	Вирусные Бактериальные Грибковые Паразитарные	Гемобластозы Солитарные опухоли
Хроническая почечная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность		

фактором некроза опухоли альфа [3, 4]. Гепсидин отвечает за уменьшение абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), блок высвобождения железа из макрофагов. Недавно идентифицированный ген гемоювудин может действовать совместно с гепсидином для индукции данных изменений [1].

Конечным результатом данных изменений становится ограниченная доступность железа для прогениторов эритроидных клеток и изменение их пролиферации, что приводит к нарушению биосинтеза гема [5, 6].

Группа пациенток с аутоиммунными заболеваниями находится в высоком риске возникновения анемии во время беременности. Анемия является распространенным клиническим состоянием у пациенток с системной красной волчанкой, при этом наиболее распространенная форма анемии – АХЗ, но в данной группе пациенток также имеет место аутоиммунная гемолитическая анемия, железодефицитная анемия, миелотоксичность, вызванная лекарственными средствами, и анемия хронической почечной недостаточности [1, 3]. Подтверждены данные о том, что иммунная система, которая у людей с хроническими заболеваниями находится в постоянно активном состоянии, производит вещества, влияющие на развитие, депонирование и транспорт железа внутри

организма. Клетки иммунной системы продуцируют цитокины, специализированные белки, стимулирующие или ингибирующие функцию других клеток иммунной системы.

АХЗ – это гиперпролиферативный процесс, при этом наблюдается уменьшение активности эритропоэтина за счет снижения его выработки и повышения устойчивости к нему, обусловленной выработкой аутоантител (anti-Epo). Дифференциальная диагностика различных видов анемии представлена в таблице 2.

Успех в лечении анемии хронического заболевания связан с эффективностью лечения основного заболевания. Если лечение основного заболевания вне беременности является успешным, то коррекция анемии обычно происходит достаточно быстро или полностью устраняется без прямого лечения. В период гестации получение контроля над активностью аутоиммунного заболевания, успешное лечение инфекционного процесса, онкологической патологии является абсолютно необходимым условием эффективного лечения, но медикаментозная коррекция анемии также абсолютно необходима.

Стандартным подходом в лечении анемии при беременности являются пероральные препараты железа, к преимуществам которых рутинно относится доступность, дешевизна,

Таблица 2

**Биомаркеры дифференциальной диагностики видов анемии**

Показатель	Дефицит железа без ЖДА	ЖДА	АХЗ	АХЗ/ЖДА
Уровень гемоглобина	Нормальный	Снижен	Снижен	Снижен
Маркеры воспаления (С-реактивный протеин, прокальцитонин)	—	—	Повышены	Повышены
Ферритин	Низкий	Низкий	Нормальный/высокий	Нормальный
Насыщение трансферрина	Низкое	Низкое	Низкое	Низкое
Гепсидин сыворотки крови	Низкий	Низкий	Высокий	Нормальный
sTfR log / ферритин соотношение	Повышен	Повышен	Низкий	Повышен
Фактор дифференциации роста 15	Нормальный	Нормальный	Повышен	Повышен



отсутствие сложностей при применении. Однако эффект от данного лечения достаточно медленный, кроме того, в ряде случаев наблюдаются побочные явления со стороны ЖКТ, что приводит к отказу от лечения, а также в определенной группе беременных даже при соблюдении комплаенса нет результата лечения. В ряде рекомендаций отмечена необходимость смены перорального препарата, однако в протоколы лечения анемии в период гестации ведущих стран ЕС, США, Канады, Австралии после многочисленных исследований эффективности и безопасности внесены данные о применении парентеральных форм железа [5, 6].

Смена подходов к лечению анемии обусловлена результатами глубоких фундаментальных и клинических исследований. Известно, что, хотя общее количество железа у здорового человека составляет всего около 3 г, данный химический элемент играет важную роль в физиологии беременности. Баланс железа при гестации особенно зависит от гармонизации трех основных процессов: потребления, потери и метаболических потребностей. Потребление зависит от содержания железа в пище, общего количества его в организме, и, самое главное, — от способности абсорбировать железо из пищеварительного тракта. Нарушения всасывания железа могут происходить в случае патологии ЖКТ или при хроническом воспалительном заболевании вследствие экспрессии регуляторного пептида — гепсидина, что обусловлено выбросом провоспалительных цитокинов. Потеря железа происходит в результате острой травмы или хронического воспаления, кровопотери из ЖКТ, мочевыводящих или дыхательных путей, вследствие гемодиализа при хроническом заболевании почек. Повышенная метаболическая потребность возникает в период эмбриогенеза, развития плода, младенчества, детства, беременности и при использовании эритропоэстимулирующего агента (ЭСА). Стимулирование эритропоэза с использованием ЭСА может привести к функциональному дефициту железа, когда потребность в железе увеличивается, но не может быть удовлетворена существующим депо (низкий уровень содержания железа (абсолютная нехватка железа) или ограничение выделения из депо) [2, 3, 7].

Лечение анемии хронического заболевания при беременности представляет определенные сложности, так как диагностика дефицита железа достаточно рутинна, а выявление при-

чин, приведших к данному дефициту, и влияние на них при АХЗ имеет ряд особенностей.

Исторически сложилось так, что пероральному пути введения железа уделялось много внимания, но эффективность пероральных составов скомпрометирована из-за плохого всасывания, соблюдения режима приема, побочных эффектов (до 56%) и отмены лечения (19%) [2, 3].

Преодоление данных проблем стало возможным при развитии фармакологии и производства все более совершенных форм внутривенного железа, позволяющих избежать токсичного влияния железа в его элементарном состоянии, гармонизировать требуемую дозу с желаемой скоростью повторного использования. К таким формам относятся препараты сахарозы железа и модифицированные составы декстрана железа (комплексы железа глюконата в некоторых странах). В этих препаратах значительно улучшены профили безопасности, что снижает частоту побочных явлений. Дальнейшее усовершенствование заключается в том, чтобы решить вопрос устранения необходимости в тестовой дозе, введения большего количества железа в более короткий промежуток времени, что значительно улучшает удобство лечения [2, 3, 7].

Во время беременности потребности в железе возрастают от 1,5–2,0 мг/сут. до 5–7 мг/сут., поэтому баланс потребления, потерь и метаболических потребностей в железе нарушается и сдвигается в сторону железодефицитной анемии (ЖДА). Последствия ЖДА, особенно при уровне гемоглобина ниже 85 г/л, увеличивает риск рождения маловесного плода, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, повышенной кровопотери, послеродовой депрессии и т.д. Оценить адекватность депо железа возможно по уровню ферритина сыворотки, если он ниже 30 мкг/л, депо железа считается низким. В таком случае истощение запасов железа происходит в период родов, особенно оперативных, что имеет негативные последствия не только для матери, но и для новорожденного, так как в среднесрочной и долгосрочной перспективе ребенок не получит достаточного количества железа [6, 7].

Низкие антенатальные концентрации гемоглобина (и особенно дефицит железа) являются фактором риска послеродового кровотечения и тяжести кровопотери.

Во многих современных учебниках пишется о том, что именно пероральным препаратам

железа нужно отдавать предпочтение, и только в случае мальабсорбции, тяжелых осложнений со стороны ЖКТ или непереносимости препарата нужно применять внутривенные формы. Но необходимо помнить, что **пероральные препараты железа дают медленный и, зачастую, субоптимальный эффект.**

Поэтому, если дефицит железа и анемия выявлены в позднем сроке беременности, выбор должен быть сделан в сторону внутривенного железа в антенатальном периоде для коррекции ЖДА и уровня гемоглобина до родов, что снижает не только риск кровотечения, но и необходимость переливания крови в перипартальном периоде.

Необходимо пояснить фармакокинетические особенности внутривенного железа. В настоящее время все железоуглеводные комплексы или коллоиды основаны на мелких сфероидальных частицах железа-углевода. Каждая частица состоит из сердцевинки из оксигидрата железа, окруженной оболочкой из углевода, которая стабилизирует гель, замедляет выделение железа, поддерживает полученные частицы в коллоидной суспензии. После внутривенного введения железоуглеводные комплексы смешиваются с плазмой и фагоцитируются в ретикулоэндотелиальной системе. В фагоцитах железо выделяется из их углеводного комплекса в низкомолекулярный железный бассейн, откуда железо либо включается ферритином в интрацеллюлярные хранилища железа, либо высвобождается и связывается с внеклеточным белком связывания железа, трансферрином, который доставляет железо на рецепторы на поверхности клеток предшественников эритроидов [1, 2, 4].

В отношении безопасности внутривенных препаратов железа результаты, полученные Вреуманн, по лечению сахаратом железа более 500 женщин с диагнозом анемии в амбулаторных условиях, без какой-либо тестовой дозы, засвидетельствовали достаточно высокий ее уровень. В данном исследовании первая доза была предоставлена в палате, где были доступны средства для оказания неотложной помощи, а все последующие дозы были даны на амбулаторной основе, при этом ни одна пациентка не нуждалась в неотложной помощи [3].

В исследовании для оценки и сопоставления эффективности двух и трех доз внутривенного введения сахараты железа с пероральной терапией железом в группе внутривенного введения железа наблюдалась более высокая частота

положительного результата лечения ответа ( $Hb > 110$  г/л) — 75% против 80%. Отмечалась значительная разница в запасах железа перед родами (ферритин  $> 50$  мг/л) в группе с тремя внутривенными дозами железа по сравнению с пероральной группой железа (49 против 14%,  $P < 0,001$ ). Существенная разница в уровне ферритина после лечения между двумя группами, причем депо железа восстанавливалось только в группе введения сахарата железа, что также наблюдалось Вауоумеу et al. Увеличение ферритина происходит не из-за прямой внутривенной инъекции комплекса железа, а потому что комплекс сахарата железа быстро выводит железо в эндогенные связывающие белки без депонирования в паренхиматозной ткани [2, 6, 7].

Также изучались различные факторы, влияющие на ответ в лечении анемии. Отмечено, что процентное увеличение гемоглобина после одного месяца лечения значительно было связано с исходным значением гемоглобина в обеих группах (внутривенное введение сахарата железа и перорального железа). Carretti et al. наблюдали, что рост гемоглобина обратно коррелировал с начальной величиной гемоглобина, а значительно более высокие пропорции высоких ответов гемоглобина наблюдались после 28-й недели беременности по сравнению со вторым триместром. Это может быть связано с физиологической гемодилюцией и замедленной реакцией эритропоэтина во втором триместре. Процентное увеличение гемоглобина было значительно выше в группе внутривенного сахарата, чем в группе перорального железа, в третьем триместре гестации. Таким образом, чем ниже начальное значение гемоглобина в поздние сроки беременности, тем более целесообразно проводить лечение внутривенным сахаратом железа [3, 4, 6].

В лечении АХЗ при аутоиммунных заболеваниях у беременных следует рассматривать следующие факторы влияния: активацию провоспалительных цитокинов, повышение уровня гепсидина, снижение всасывания железа из ЖКТ, нарушения воздействия эритропоэтина, формирование антител к эритропоэтину, что не позволяет надеяться на скорый и оптимальный эффект от стандартной терапии пероральными препаратами железа.

С другой стороны, считается, что внутривенное железо попадает непосредственно в трансферрин, минуя блокаду ретикулоэндотелиальной системы, и не поглощается макрофагами,

то єсть становиться доступним для эритрона, не попадає в порочний круг патогенеза АХЗ [1, 2, 5].

Таким образом, АХЗ вносить значительный вклад в повышение заболеваемости беременных с воспалительными, аутоиммунными, инфекционными, злокачественными заболеваниями. Понимание патогенеза АХЗ, ключевой роли гепсидина в регуляции всасывания и

высвобождения железа, правильный анализ биомаркеров анемии и воспаления позволяют выработать правильную тактику лечения анемии у беременных. Применение сахарата железа в данной группе беременных является целесообразным с точки зрения патогенеза, позволяет добиться быстрого эффекта в лечении анемии при высоком профиле безопасности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adamson J.W. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management / J.W. Adamson // Hematology Am. Soc. Hematol Educ. Program. — 2008. — P. 159—165.
2. Bencaiova G. Iron prophylaxis in pregnancy: Intravenous route versus oral route / G. Bencaiova, U. von Mandach, R. Zimmermann // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol. 144. — P. 135—139.
3. Breymann C. The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the postpartum period / C. Breymann // Semin. Hematol. — 2006. — Vol. 43. — S28—S31.
4. Chandler G. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose / G. Chandler, J. Harchowal, I.C. Macdougall // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38. — P. 988—991.
5. Iron and the anaemia of chronic disease: A review and strategic recommendations / I. Cavill, M. Auerbach, G.R. Bailie [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. — 2006. — Vol. 22. — P. 731—737.
6. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route / F. Bayoumeu, C. Subiran-Buisset, N.E. Baka [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 186. — P. 518—522.
7. On the relative safety of parenteral iron formulations / G.M. Chertow, P.D. Mason, O. Vaage-Nilsen, J. Ahlmen // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — P. 1571—1575.

## Сведения об авторах:

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Огородник Артем Александрович** — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Байдер Антон Константинович** — клинический ординатор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
 Статья поступила в редакцию 1.03.2017 г.

## НОВОСТИ



### Шановні колеги!

ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» повідомляє, що 21–22 вересня 2017 року в м. Одеса планується проведення **Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука».**

**Захід буде проведено у комфортабельному Готельному Комплексі «Одеса»** (Україна, 65009, м. Одеса, Гагаринське плато, 5), розташованому в курортному центрі міста, в доступності від безлічі пам'яток, пляжів, парку, бізнес- і торгових центрів. **Для проживання учасників заходу номери готелю надаються з 10 % знижкою.**

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково — практичних конференцій, які проводяться у 2017 р.», затверджений МОЗ та НАМН України.

Організаторами заходу є: Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Український державний інститут репродуктології. В рамках конференції будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців в галузі акушерства та гінекології.

Плануються до розгляду наступні питання:

- проблемні питання акушерства в Україні в сучасних умовах;
- аналіз материнської смертності та шляхи її зниження;
- перинатальна медицина та медицина плода;
- досягнення та проблеми гінекології;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: сучасні підходи до діагностики та надання допомоги;
- сучасні аспекти екстрагенітальної патології;
- інтенсивна терапія та анестезіологія в акушерсько-гінекологічній практиці;
- інноваційні хірургічні технології в гінекологічній клініці;
- досягнення та проблеми репродуктології;
- проблемні питання онкогінекології;
- жіноче здоров'я у різному віці;
- проблеми організації, навчання, підвищення кваліфікації, міждисциплінарної взаємодії в акушерстві та гінекології.

#### **Контактна інформація Оргкомітету конференції:**

0504695851 — Ганна Сергіївна Тимко (економічні питання),  
 0679544863 — відповідальний секретар Асоціації Коломійченко Тетяна Василівна,  
 0503895520 — секретаріат Асоціації.

Більш детальна інформація на сайті:

[http://www.aagu.com.ua/ru/news/conference\\_21-22.09.17.php](http://www.aagu.com.ua/ru/news/conference_21-22.09.17.php)

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський, А.В. Дербак, О.П. Свята, І.В. Красюк

## Сучасні можливості лікування папіломавірусної інфекції у вагітних

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):42-47; doi 10.15574/PP.2017.70.42

**Мета** — дослідити сучасні можливості лікування папіломавірусної інфекції у вагітних.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 100 жінок із папіломавірусом людини. Визначено перебіг вагітності та пологів і стан мікробіоценозу уrogenітальних органів.

**Результати.** Наведено результати клінічного спостереження вагітних, інфікованих папіломавірусом людини. З'ясовано, що вагітність у таких жінок перебігає зі значною кількістю різних ускладнень і змінами в стані мікробіоценозу уrogenітальних органів, що потребує проведення лікувальних заходів. Для лікування папіломавірусу людини доцільно використовувати препарат інтерферону альфа-2b людини «ВИТАФЕРОН®» у терміні після 28 тижнів вагітності.

**Висновки.** У вагітних, інфікованих папіломавірусом людини, вагітність і пологи перебігають зі значною кількістю ускладнень. Наявність папіломавірусу людини у вагітних приводить до негативних змін мікробіоценозу. Доцільно обстежувати вагітних жінок, що мали в анамнезі запальні захворювання статевих органів, невиношування вагітності та інші ускладнення репродуктивного здоров'я на наявність папіломавірусу людини. У разі виявлення папіломавірусу людини під час вагітності доцільно використовувати з лікувальною метою препарат інтерферону альфа-2b людини у терміні після 28 тижнів вагітності.

**Ключові слова:** вагітні, папіломавірус людини, мікробіоценоз уrogenітальних органів, лікування.

### Modern options of the human papillomavirus infection treatment in pregnant women

V.I. Podolskyi, V.V. Podolskyi, A.V. Derbak, O.P. Svyata, I.V. Krasuk

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

**Purpose** « to investigate the modern options of the human papillomavirus infection treatment in pregnant women.

**Materials and methods.** A total of 100 women with diagnosed human papillomavirus were examined. The gestation course and delivery, and status of urogenital microbiota were determined.

**Results.** The results of clinical observation of pregnant women infected with human papillomavirus are showed in the article. It was found that pregnancy in such women was accompanied by a large number of different complications and changes in the state of urogenital microbiota, which was needed to be treated. For the treatment of human papillomavirus is recommended the human interferon alfa-2b «VITAFERON®» after 28 weeks of gestation.

**Conclusions.** In pregnant women infected with human papillomavirus, the pregnancy and childbirth are associated with significant number of complications. The human papillomavirus during the pregnancy causes negative impact on microbiota. It is recommended investigating the human papillomavirus in the pregnant women who had a history of inflammatory diseases of the genital organs, miscarriage and other reproductive health complications. While detected human papillomavirus across pregnancy, human interferon alfa-2b should be used for therapeutic purposes after 28 weeks of gestation.

**Key words:** pregnant, human papillomavirus, urogenital microbiota, treatment.

### Современные возможности лечения папилломавирусной инфекции у беременных

Вл.В. Подольский, В.В. Подольский, А.В. Дербак, О.П. Святая, И.В. Красюк

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

**Цель** — исследовать современные возможности лечения папилломавирусной инфекции у беременных.

**Пациенты и методы.** Обследованы 100 женщин с папилломавирусом человека. Определены течение беременности и родов и состояние микробиоценоза уrogenітальних органів.

**Результаты.** Приведены результаты клинического наблюдения беременных, инфицированных папилломавирусом человека. Выяснено, что беременность у таких женщин протекает со значительным количеством различных осложнений и изменений в состоянии микробиоценоза уrogenітальних органів, что требует проведения лечебных мероприятий. Для лечения папилломавируса человека целесообразно использовать препарат интерферона альфа-2b человека «ВИТАФЕРОН®» в сроке после 28 недель беременности.

**Выводы.** У беременных, инфицированных папилломавирусом человека, беременность и роды протекают со значительным количеством осложнений. Наличие папилломавируса человека у беременных способствует негативным изменениям микробиоценоза. Целесообразно обследовать беременных женщин, имевших в анамнезе воспалительные заболевания половых органов, невынашивание беременности и другие осложнения репродуктивного здоровья на наличие папилломавируса человека. В случае выявления папилломавируса человека во время беременности целесообразно использовать с лечебной целью препарат интерферона альфа-2b человека в сроке после 28 недель беременности.

**Ключевые слова:** беременные, папилломавирус человека, микробиоценоз уrogenітальних органів, лечение.

### Вступ

Сучасні дослідження провідних вчених України [1, 6, 9, 11, 12, 16, 19], проведені в попередні роки, показали, що стан репродуктивного здоров'я населення України викликає особливе занепокоєння, оскільки не тільки не відповідає міжнародним показникам, але, особливо в останнє десятиріччя, зазнає впливу різноманітних негативних чинників, які спричиняють зростання рівня жіночої захворюваності.

Серед факторів ризику, які найбільше впливають [6, 12, 18, 21, 22] на порушення репродуктивного здоров'я в жінок фертильного віку, слід відзначити різноманітні мікроби, віруси та їх асоціації, що стають причиною запальних захворювань органів малого тазу.

В Україні запальні захворювання виникають у 30–35% жінок репродуктивного віку. Неабияка роль відводиться саме вірусу папіломи людини (ВПЛ) у зв'язку з різким зростанням

рівня інфікованості населення цим збудником, значною його контагіозністю і здатністю викликати злоякісну трансформацію уражених органів [2, 7, 13, 15, 24, 27, 29].

Важливість проблеми полягає в тому, що вірусні генітальні інфекції в жінок репродуктивного віку становлять серйозну медико-соціальну проблему, оскільки різко зріс рівень інфікованості населення саме молодого репродуктивного віку, що є однією з причин скорочення репродуктивного потенціалу нації. На сьогоднішній день отримані переконливі докази того, що ВПЛ приводить до злоякісної трансформації, що включає генітальний рак, у тому числі рак шийки матки [3, 8, 10, 17, 20, 25].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в економічно розвинутих країнах за останні 10 років відмічається зростання дисплазій та помолодшання раку шийки матки, у тому числі у вагітних, а рівень захворюваності серед молодих жінок зріс удвічі.

У світі щорічно реєструється близько 500 тис. випадків раку шийки матки, кожний другий закінчується смертю пацієнтки протягом першого року після встановлення діагнозу [4, 5, 14, 23, 26, 28]. Частота виявлення раку шийки матки при вагітності коливається від 1:2000 до 1:5000. Інфікування ППВЛ під час вагітності може викликати більш виражені зміни в органах репродуктивної системи жінки, оскільки ці зміни відбуваються на тлі природного зниження імунітету. Активізація папілома вірусної інфекції (ПВІ) під час вагітності може бути причиною утробного інфікування плода та підґрунтям для розвитку інших ускладнень вагітності. Саме тому дослідження сучасних можливостей лікування ПВІ у вагітних є актуальним.

**Мета** роботи — дослідити сучасні можливості лікування ПВІ у вагітних.

### Матеріали та методи дослідження

Для порівняння перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду в 100 жінок, інфікованих ППВЛ, проводилося вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у 100 здорових жінок. Середній вік обстежених жінок становив 20–25 років.

ВПЛ виявлявся методом полімеразно-ланцюгової реакції. Вивчення мікробіоцинозу статевих органів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори відповідно до наказу МОЗ України № 234.

За клінічними проявами ПВІ серед обстежених, клінічні форми діагностувалися у 40 вагіт-

них, субклінічні форми — у 25 вагітних, латентні форми — у 35.

В обстежених жінок виявлявся високоонкогенний тип ППВЛ у 88 випадках (жінки 1-ї групи), з них 67 жінок обстежені до та під час вагітності; 21 — обстежені під час вагітності.

Низькоонкогенний тип ВПЛ відмічався у 12 жінок (жінки 2-ї групи), з них 7 жінок обстежені до та під час вагітності; 5 — тільки під час вагітності.

Для лікування ПВІ у вагітних використовувався імунобіологічний препарат «ВІТАФЕРОН®», який є інтерфероном альфа-2b людини, реконбінантним. Цей препарат має виражені протівірусні, протимікробні та імуномодулюючі властивості. Під його впливом в організмі посилюється активність природних кілерів, Т-лімфоцитів, а також інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів. Цей інтерферон регулює продукцію медіаторів запалення, стимулює фагоцитоз та інші реакції бактерицидності, нормалізує динаміку запального процесу. Інтерферон альфа-2b людини інгібує реклінацію і транскрипцію вірусів, впливає на основні етапи реклінації внутрішньоклітинних збудників, припиняє їх розмноження. Комплексний склад препарату «ВІТАФЕРОН®» обумовлює ряд додаткових ефектів, зокрема, вміст аскорбінової кислоти підвищує антивірусну активність, інтерферон альфа-2b людини підсилює його імуномодулюючу дію на Т- і В-лімфоцити, нормалізує вміст імуноглобуліну Е, відновлює функціонування ендогенної системи інтерферону. Препарат використовувався у вигляді ректальних супозиторіїв 1 раз на добу, протягом 10 діб у терміні вагітності після 28 тижнів.

Лікування отримували 67% жінок (з високоонкогенним типом ППВЛ, що мали клінічні, субклінічні та латентні форми) на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності, 21% жінок — під час вагітності (з високоонкогенним типом ППВЛ, що мали клінічні, та субклінічні, форми), 5% жінок (з низькоонкогенним типом ВПЛ, що мали субклінічні форми), а 7% (з низькоонкогенним типом ВПЛ, що мали латентні форми) не отримували лікування. У 14% жінок, які на етапі прегравідарної підготовки отримували лікування, проводилася лікувально-діагностична конізація або ексцизія шийки матки з приводу клінічних та субклінічних форм ПВІ. Інші отримували консервативне лікування.

### Результати дослідження та їх обговорення

Важливість проблеми впливу ПВІ на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періодів

полягає у тому, що у вагітних збільшується частота різноманітних ускладнень. Негативний вплив ВПЛ на репродуктивну функцію жінки виявляється у порушенні імплантації заплідненої яйцеклітини, ураженні трофобласту, внаслідок чого виникають спонтанні аборти (в абортівних тканинах вірус папіломи людини виявляють у 60%). Серед акушерських проблем – ускладнений перебіг вагітності, обструктивні та геморагічні ускладнення під час пологів. Серед перинатальних проблем – внутрішньоутробне інфікування, порушення розвитку нервової трубки у плода, папіломатоз гортані (за наявності в статевих шляхах жінок 6, 11, 42, 43, 44-го типів ПVL).

Підвищена чутливість епітелію шийки матки до ПVL під час вагітності пов'язана і з гормональною перебудовою, впливом естрогенів та прогестерону, які збільшують експресію ВПЛ, особливо 16-го типу в цервікальному епітелії, а також з особливостями імунного гомеостазу при вагітності.

ПВІ при лабораторному обстеженні вагітних жінок виявляється в 10 разів частіше, ніж у невагітних. Пояснити це можна тим, що під час вагітності стають явними приховані або патологічні процеси з латентним перебігом, які, своєю чергою, ускладнюють гестаційний процес. Багато жінок вже до вагітності інфіковані ВПЛ, а деякі мають цервікальні інтраепітелі-

альні неоплазії шийки матки різного ступеня тяжкості, зумовлені цим вірусом.

Частим порушенням репродуктивного здоров'я в жінок із ПВІ є невиношування вагітності. Невиношування вагітності в анамнезі обстежених жінок відмічалось у 1-й групі у 22,7%, у 2-й групі – 16,6% (табл. 1).

Так, загроза переривання вагітності у I триместрі в жінок 1-ї групи становила 11 (12,5%), 2-ї групи – 1 (8,3%), загроза переривання вагітності у II триместрі – відповідно 7 (7,95%) та 1 (8,3%), мимовільні викидні – 9 (10,2%) та 1 (8,3%), загроза передчасних пологів – 19 (21,5%) та 1 (8,3%), а передчасні пологи спостерігалися тільки в жінок 1-ї групи, що становило 5 (5,68%).

При проведенню опитуванні вагітних, інфікованих ПVL, виявлено, що жодних скарг не мали 30% жінок. Найчастішими скаргами були рясні виділення із піхви – 50%, свербіж та печія – 45%, відчуття дискомфорту у статевих органах – 45%, явища дизурії – 10%.

При проведенні проспективного обстеження як під час вагітності, так і у післяпологовому періоді відмічались клінічні, субклінічні та латентні форми ПВІ. Клінічні форми ПВІ зустрічались у 40% жінок, серед яких гострокінцева кондилома шкіри та слизових оболонок спостерігалась у 72,5%, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія шийки матки легкого ступеня зустрічалась у 15%, середнього ступеня тяжкості – у 7,5%, а важкого ступеня – у 5%. Субклінічні форми виявлялися у 25% жінок і проявлялися у них плоскими кондиломами шийки матки у 80% випадків та кондиломатозним цервіцитом у 20%. Латентні форми ПВІ діагностувалися у 35% жінок.

У жінок, інфікованих ПVL, спостерігалися різні ускладнення вагітності, значне місце серед яких посідала загроза переривання вагітності – 20%. Значний відсоток мимовільних викиднів (10%) і загрози передчасних пологів (20%) свідчить про можливість розвитку невиношування вагітності в жінок, інфікованих ПVL. У 20% жінок, інфікованих ПVL, відмічалось порушення плодово-плацентарної гемодинаміки. Частота гестозів I та II половини вагітності в групі жінок із ПВІ та здорових не мала суттєвих відмінностей.

Погіршення стану вагітних у зв'язку із загостренням захворювання, а також серйозні ускладнення вагітності не могли не позначитися на стані внутрішньоутробного плода. За отриманими даними, порушення плодово-плацентарної гемодинаміки діагностувалися

Таблиця 1

**Структура клінічних проявів  
невиношуваності вагітності у жінок,  
інфікованих папіломавірусом людини**

Причина невиношування вагітності	Жінки, інфіковані ВПЛ					
	високо- онкогенного ризик (n=88)		низько- онкогенного ризик (n=12)		разом (усі інфіковані)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Загроза переривання у I половині вагітності	11	12,5±3,5	1	8,3±8,0	12	12,0±3,2
Загроза переривання у II половині вагітності	7	8,0±2,9	1	8,3±8,0	8	8,0±2,7
Мимовільні викидні	9	10,2±3,2	1	8,3±8,0	10	10,0±3,0
Загроза передчасних пологів	19	21,6±4,4	1	8,3±8,0	20	20,0±3,0
Передчасні пологи	5	5,7±2,5	–	–	5	5,0±2,2

у 20%, що підтверджено ультразвуковим обстеженням фетоплацентарного комплексу у вагітних, інфікованих ПВЛ.

Інфіковані ПВЛ жінки мали більше ускладнень під час пологів, ніж здорові. Практично усі види ускладнень у цих вагітних спостерігалися в декілька разів частіше, ніж у групі неінфікованих. Особливо зростав відсоток оперативних втручань (30% проти 7% у здорових жінок). Несвоєчасне відходження навколоплідних вод у жінок, інфікованих ПВЛ, спостерігалося у 20% проти 9% у здорових жінок. Дистрес плода, як наслідок порушення плодово-плацентарної гемодинаміки під час вагітності та пологів, відмічався у 20% випадків проти 4% у здорових жінок.

При субклінічній формі ПВІ частіше спостерігалося несвоєчасне відходження навколоплідних вод, ніж у жінок із клінічною та латентною формами. У цих жінок значно збільшувалася кількість оперативних втручань, які становили 16% при субклінічній формі проти 10% при клінічній формі та 2,9% при латентній формі. Дистрес плода при клінічній формі ПВІ складав 10%, при субклінічній — 4%, при латентній формі — 2,9%. Таку частоту ускладнень вагітності можна пояснити тим, що більшість жінок із клінічними формами ПВІ проходили відповідну прегравідарну підготовку, а при субклінічних формах жінки менше звер-

талися по медичну допомогу на етапі підготовки до вагітності, оскільки скарги з'являлися переважно під час вагітності.

У жінок, інфікованих ВПЛ, значно частіше доводилося застосовувати кесарів розтин, ручне відділення плаценти та інструментальну ревізію порожнини матки. Слід відмітити, що значна частина жінок, яким необхідно було застосовувати хірургічні методи розродження, під час пологів мали часте загострення хронічних запальних процесів геніталій до настання вагітності.

Отже, нами підтверджено, що при ПВІ можуть виникати різні ускладнення під час вагітності та пологів.

Це вказує на необхідність проводити діагностично-лікувальні заходи для жінок, інфікованих ПВЛ, під час вагітності, що зможе попередити ряд ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду в даній групі жінок.

При аналізі мікробіоценозу урогенітальних органів під час вагітності в жінок, інфікованих ПВЛ, відмічались зміни його показників. У жінок 1-ї групи, інфікованих високоонкогенним ПВЛ, ізольоване інфікування не виявлялося в жодному випадку (табл. 2).

Отримані результати показали, що ПВІ високоонкогенних типів частіше зустрічалися в жінок, які страждають на часті запальні захворювання органів малого тазу. У жінок цієї

Таблиця 2

## Стан мікробіоценозу урогенітальних органів під час вагітності у жінок, інфікованих папіломавірусом людини

Вид мікро-організмів	Рівень локалізації інфекції											
	при високоонкогенному типі ВПЛ						при низькоонкогенному типі ВПЛ					
	вагіна		цервікальний канал/шийка матки		уретра		вагіна		цервікальний канал/шийка матки		уретра	
	абс.	Р±m, %	абс.	Р±m, %	абс.	Р±m, %	абс.	Р±m, %	абс.	Р±m, %	абс.	Р±m, %
Стафілокок золотист.	12	13,6±3,7	10	11,4±3,4	—	—	—	—	—	—	—	—
Стафілокок гемоліз.	18	20,5±4,3	16	18,2±4,1	6	6,8±2,7	7	8,0±2,9	4	4,5±2,2	—	—
Стафілокок епідерм.	10	11,4±3,4	12	13,6±3,7	3	3,4±1,9	—	—	—	—	—	—
Диплокок	4	4,5±2,2	6	6,8±2,7	1	1,1±1,1	—	—	—	—	—	—
Стрептокок	16	18,2±4,1	17	19,3±4,2	4	4,5±2,2	4	4,5±2,2	1	1,1±1,1	—	—
Кишкова паличка	8	9,1±3,1	6	6,8±2,7	—	—	—	—	—	—	—	—
Фузиформні бактерії	6	6,8±2,7	4	4,5±2,2	1	1,1±1,1	—	—	—	—	—	—
Коринібактерії	2	2,3±1,6	1	1,1±1,1	—	—	—	—	—	—	—	—
Трихомонади	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хламідії	2	2,3±1,6	2	2,3±1,6	—	—	—	—	—	—	—	—
Уреаплазма	10	11,4±3,4	10	11,4±3,4	7	8,0±2,9	1	1,1±1,1	1	1,1±1,1	—	—
Гарднерели	9	10,2±3,2	2	2,3±1,6	1	1,1±1,1	—	—	—	—	—	—
Дріжджеподібні	38	43,2±5,3	30	34,1±5,1	5	5,7±2,5	10	11,4±3,4	8	9,1±3,1	—	—

групи в мікробіоценозі переважали дріжджі — 43,2%, гемолітичний стафілокок — 20,5%, стрептокок — 19,3%, гарднерели — 10,2%. Відомо, що саме наявність гарднерел і дріжджів у мікробному спектрі піхвових біотопів є показником зниженого місцевого імунітету, що і приводить до персистенції та інтеграції в ушкоджені клітини ПВІ.

Слід відмітити, що у 2-й групі ступінь обсіменіння статевих органів був менш значним, ніж у жінок 1-ї групи.

При вивченні мікробіоценозу в жінок 2-ї групи, інфікованих ПВЛ низькоонкогенного ризику, виявлено, що серед збудників переважала *Candida albicans* (11,4%), гемолітичний стафілокок (8,0%) і стрептокок (4,5%).

Після проведеного лікування відмічалось значне поліпшення показників мікробіоценозу у всіх обстежених жінок. Так, у жінок, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, після проведеного лікування представники патогенної флори, які зумовлюють запальні захворювання, не визначалися, крім *Candida albicans*, що виявлялася у 1,13%. У жінок, інфікованих високоонкогенним ПВЛ, після проведеного лікування також відмічалось покращення показників мікробіоценозу, але в поодиноких випадках зустрічали-

ся гемолітичний стафілокок, золотистий стафілокок, хламідії та дріжджі. Це можна пояснити стійкістю збудника до проведеного лікування у зв'язку з неодноразовим лікуванням хронічних запальних захворювань органів малого тазу та зниженою імунною відповіддю, супресованою високоонкогенним ПВЛ.

Аналіз результатів впливу лікування ПВІ на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду в обстежених жінок показав зменшення частоти можливих ускладнень.

## Висновки

У вагітних інфікованих ПВЛ вагітність і пологи перебігають зі значною кількістю ускладнень.

Наявність ПВЛ у вагітних сприяє негативним змінам мікробіоценозу.

Доцільно обстежувати вагітних жінок, що мають в анамнезі запальні захворювання статевих органів, невиношування вагітності та інші ускладнення репродуктивного здоров'я, на наявність ПВЛ.

У разі виявлення ПВЛ під час вагітності доцільно використовувати з лікувальною метою препарат інтерферону альфа-2b людини у терміні після 28 тижнів вагітності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю.Г. Наукові та практичні аспекти збереження репродуктивного здоров'я жінок / Ю.Г. Антипкін, В.В. Подольський // Актуальні питання підтримки репродуктивного здоров'я населення м. Києва: матеріали науково-практичної конференції, м. Київ, 4 грудня 2006 р. — Київ, 2006. — С. 7—8.
2. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И.А. Аполихина. — Москва: ГЭОТАР-медиа, 2002. — 112 с.
3. Биткина О. А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека: учебное пособие для студентов и врачей / О.А. Биткина, Р.Д. Овсяникова. — Москва: Медицинская книга, 2004. — С. 40.
4. Волошина Н.Н. Факторы повышения эффективности скрининга рака шейки матки / Н.Н. Волошина, Т. Кузнецова, Л. Елизарова // Цитологический скрининг рака шейки матки: Материалы научно-практической конференции, г. Киев, 25—26 сентября 2007 г. — Киев, 2007. — С. 6—8.
5. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика) / Н.Н. Волошина. — Запорожье, 2007. — С. 1—36.
6. Дудіна О.О. Деякі характеристики репродуктивного здоров'я жінок в Україні / О.О. Дудіна, Г.Я. Пархоменко, Ю.Ю. Габорець // Здоровье женщины. — 2011. — № 7 (63). — С. 146—151.
7. Золотоверхая Е. А. Распространенность онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки / Е.А. Золотоверхая, Е.В. Шипицына, Е.С. Юшманова // Профилактика шейки матки: взгляд в будущее: материалы Международной научно-практической конференции, г. Москва, 31 марта — 3 апреля 2008 г. — Москва, 2008. — С. 50—51.
8. Киселев В.И. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов. / В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек // Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии: материалы Конгресса, г. Москва, 27—31 марта 2006 р. — Москва : Медпресс-информ, 2007. — С. 104—115.
9. Коломацкая Е.В. Планирование семьи и репродуктивное здоровье населения: указ. рек. лит. (1999—2002 гг.) / Е.В. Коломацкая. — Донецк, 2002. — 10 с.
10. Коломиец Л.А. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки / Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова. — Томск: Изд-во НТЛ, 2002. — 100 с.
11. Подистов Ю.И. Современные диагностические возможности в определении предрака и рака шейки матки (обзор литературы) / Ю.И. Подистов, К.П. Лактионов, Н.Н. Петровичев // Цитология. — 2003. — №3. — С. 15—24.
12. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье женщины — важнейшая проблема современности / В.В. Подольский // Здоровье женщины. — 2003. — № 1 (13). — С. 100—102.
13. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: пособие для врачей / под ред. проф. В.Н. Прилепской. — Москва : МЕДпресс-информ, 2007. — С. 241—260.
14. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки / В.Н. Прилепская // Руководство для врачей. — Москва: МЕДпресс-информ, 2007. — 54 с.
15. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии. Клиническая гинеко-



- логия. Избранные лекции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. — Москва: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 128—137.
16. Про необхідність проведення прогнозування порушень репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку — мешканок сільськогосподарського регіону / В.В. Подольский, В.Л. Дронова, В.В. Тетерін [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. — 2007. — № 1 (30). — С. 180—182.
  17. Роль опухоль-ассоциированных типов папилломавирусной инфекции гениталий в генезе фоновых заболеваний эктоцервикса, дисплазии и преинвазивного рака шейки матки / С.Я. Максимов, А.М.Савичева, М. А. Башмакова [и др.] // Вопросы онкологии. — 1999. — Т. 45, № 6. — С. 267—269.
  18. Стешенко В. Некоторые аспекты демографической ситуации в Украине: репродуктивное здоровье и планирование семьи / В. Стешенко // Психологічні проблеми збереження репродуктивного здоров'я: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 1—2 грудня 2005 р. — Київ, 2005. — 395 с.
  19. Толстанов О.К. Репродуктивное здоров'я і сьогодення / О.К.Толстанов // Главный врач. — 2008. — № 11. — С. 84—85.
  20. Шипицына Е.В. Папилломавирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии / Е.В.Шипицына // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Т. L, № 3. — С. 34—41.
  21. Яковлева Э.Б. Основы репродуктивной медицины. Влияние соц. факторов и вредных привычек на репродуктивное здоровье : практическое руководство / Э.Б. Яковлева. — Донецк, 2001.
  22. A guide to essential practice [Electronic resource] / World Health Organization, Comprehensive Cervical Cancer Control. — Geneva: WHO, 2006. — Access mode : [http // www.who.int / reproductive — health / publications / cervical\\_cancer\\_gcp / text.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical_cancer_gcp/text.pdf). — Title from screen.
  23. Bender R. Assesment of excess mortality in obesity / R. Bender, Ch. Trautner, M. Berger // Am. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 147 (1). — P. 42—48.
  24. Bosch A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia / A. Bosch // Book of abstracts, HPV conference, Hannover, 2005, June 2—5. — Hannover, 2005.
  25. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer / E. Burd // Clin. Mikrobiol. Rev. — 2003. — Vol. 16. — P. 1—17.
  26. Eckardt C.T. Ein Fall von Cervixcarcinom bei einer neunzehnjährigen Jungfrau / C.T. Eckardt // Arch. Gynecol. Obstet. — 1887/ — Vol. 30. — P. 471—478. — doi:10.1007/BF01976292.
  27. Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic / S. B. Baldwin, D. R. Wallace, M.R. Papenfuss [et al.] // Journal of Infectious Diseases. — 2003. — Vol. 187 (7). — P. 1064—1070.
  28. Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of human papillomavirus 16 in young women / C. Porras, A.C. Rodriguez, A. Hildesheim [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2009. — Vol. 18, № 3. — P. 863—365.
  29. Zur Hauzen Harald. HPV reserch: The forward looking views of nobel prize laureate / Harald Zur Hausen // Newsletter on Human Papillomavirus. 2009. — May, № 18. — P. 16.

### Сведения об авторах:

**Подольский Вл.В.** — к.мед.н., руководитель научной группы, ст.н.с., зав. отделения проблем здоровья женщинбы фертильного возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-67.  
**Подольский В.В.** — д.мед.н., проф., руководитель отделения проблем здоровья женщинбы фертильного возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-67.  
**Дербак Алена Васильевна** — к.мед.н., врач акушер-гинеколог Межигорской районной больницы, п.г.т. Межигорье, ул. Воссоединения 4.  
**Святая Ольга Павловна** — зав. женской консультации, врач акушер-гинеколог. Адрес: Одесская обл., г. Черноморск, ул. К.Маркса, 6.  
**Красюк И.В.** — студентка Одесского национального медицинского университета. Адрес: г. Одесса, ул. Валиховский пер., 2.  
 Статья поступила в редакцию 12.02.2017 г.

### НОВОСТИ



#### Dear colleagues and friends,

It is an honor and pleasure to welcome you to the 13th World Congress of Perinatal Medicine, which will be held on October 26–29, 2017 in Belgrade, Serbia.

The city of Belgrade provided full support and hospitality to host WCPM 2017. The Congress will be held from October 26–29 2017 in Sava Center, Belgrade, Serbia. Lying in the heart of Europe, Belgrade and Serbia, open to all European nations due to its very liberal visa policy, is directly connected to over 60 major destinations all over continent. WAPM Congress will be hosted in the Sava Center, one of the largest congress center in southeast Europe.

The Congress will put together professionals in all areas of perinatal, neonatal, obstetrics, pediatric, perinatal pathology, pediatric surgery, pediatric cardiology, and genetics from all around the world.

The World Congress of Perinatal Medicine will be an incredible opportunity to learn, to participate and to network with those who are at the forefront of our field. The scientific program will provide you with the most advance knowledge in perinatal medicine. With your help and highly valuable contribution, I am sure that the general quality of the discussions will increase tremendously.

On behalf of the Organizing Committee we are looking forward to welcome you to Belgrade.

Prof. dr Aleksandar Ljubic  
President of 13th WCPM

Prof. dr Milan Stanojevic  
President of WAPM  
Co-president of 13th WCPM

**More information:** <http://www.wcpm2017.com/>

Н.К. Деменіна, Г.І. Іщенко

## Сучасна діагностика та лікування передчасного розриву плодових оболонок (огляд літератури)

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):48-52; doi 10.15574/PP.2017.70.48

Розрив плодових оболонок є однією з найбільш частих і дискусійних проблем в акушерстві. Навколоплідні води, відіграючи важливу роль у біомеханіці пологів, мають велике фізіологічне значення для їх перебігу та стану плода, оскільки створюють умови для його вільного розвитку і руху, а також захищають організм, що росте, від несприятливих факторів. Спонтанний розрив плодових оболонок є нормальним компонентом пологів. Передчасний розрив плодових оболонок відноситься до розриву оболонок до початку пологів незалежно від гестаційного віку. Після того, як відбувся розрив плодового міхура, пологи рекомендується активувати, коли ризик висхідної інфекції переважає ризик недоношеності. Коли передчасний розрив плодових оболонок відбувається в терміні, пологи, як правило, настають спонтанно або активуються у межах від 12 до 24 годин. Ведення вагітності, ускладненої передчасним розривом плодових оболонок (відноситься до передчасного розриву плодових оболонок у терміні до 37 тижнів вагітності), є більш складним.

Передчасний розрив плодових оболонок ускладнює від 2% до 20% усіх пологів і пов'язаний із 18% до 20% перинатальної смертності. Можливості ведення включають госпіталізацію до лікарні, амніоцентез, щоб виключити внутрішньоутробне інфікування, і допологове введення кортикостероїдів та антибіотиків широкого спектра дії, за потреби. Незважаючи на те, що провідним фактором допологового вилиття навколоплідних вод є інфікування, питання етіології та патогенезу передчасного розриву плодових оболонок залишаються недостатньо вивченими.

**Ключові слова:** передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, антибіотики, кортикостероїди.

### Modern diagnosis and treatment of preterm premature rupture of membranes (a literary review)

N.K. Demenina, A.I. Ishchenko

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

Rupture of membranes is one of the most common and most controversial issues in obstetrics. Amniotic fluid, which is essential to biomechanics of childbirth, has a great physiological importance for the delivery and fetus, because the fluid creates the conditions for free development and movement, as well as protect the growing organism from adverse factors. Spontaneous rupture of membranes is a normal component of delivery. Preterm premature rupture of membranes refers to the membranes rupture before labor begins, regardless of gestational age. When the rupture of membranes occurs, it is recommended to activate the labor when the risk of ascending infection outweighs the risk of prematurity. When preterm premature rupture of membranes is observed, the labor usually occurs spontaneously or is activated within 12 to 24 hours themselves. Management of pregnancy, which is complicated with preterm premature rupture of membranes (applies to premature rupture of membranes up to 37 weeks gestation), is more complex.

Preterm premature rupture of membranes complicates from 2% to 20% of all labors and is associated with 18% to 20% of perinatal mortality. Capabilities of labor management include admission to hospital, amniocentesis to make impossible intrauterine infection and the prenatal administration of corticosteroids and broad-spectrum antibiotics, if necessary. Despite the fact that infection is considered to be the leading factor of preterm premature rupture of membranes, etiology and pathogenesis of the latter remains underinvestigated.

**Key words:** preterm premature rupture of membranes, preterm labor, antibiotics, corticosteroids.

### Современная диагностика и лечение преждевременного разрыва плодных оболочек (обзор литературы)

Н.К. Деменіна, А.І. Іщенко

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Разрыв плодных оболочек является одной из наиболее частых и наиболее спорных проблем в акушерстве. Околоплодные воды, играя важную роль в биомеханике родов, имеют большое физиологическое значение для их течения и состояния плода, поскольку создают условия для его свободного развития и движения, а также защищают растущий от неблагоприятных факторов. Спонтанный разрыв плодных оболочек является нормальным компонентом родов. Преждевременный разрыв плодных оболочек относится к разрыву оболочек до начала родов независимо от гестационного возраста. После того, как произошел разрыв плодного пузыря, роды рекомендуется активировать, когда риск восходящей инфекции перевешивает риск недоношенности. Когда преждевременный разрыв плодных оболочек происходит в сроке родов, родовая деятельность, как правило, наступает спонтанно или активизируется в пределах от 12 до 24 часов. Ведение беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек (относится к преждевременному разрыву плодных оболочек в сроке до 37 недель беременности), является более сложным.

Преждевременный разрыв плодных оболочек усложняет от 2% до 20% всех родов и связан с 18% до 20% перинатальной смертности. В этом случае необходима госпитализация в стационар, амниоцентез для исключения внутриутробного инфицирования и дородовое введение кортикостероидов и антибиотиков широкого спектра действия, при необходимости. Несмотря на то, что основным фактором дородового излития околоплодных вод считают инфицирование, вопросы этиологии и патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек остаются недостаточно изученными.

**Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, антибиотики, кортикостероиды.

Розрив плодових оболонок є однією з найбільш частих і дискусійних проблем в акушерстві. Допологовий передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) пов'язаний з передчасними пологами, дистрес-синдромом та інфекцією в новонароджених. Вагітні також мають підвищений ризик розвитку інфекції, особливо хоріонамніоніту [1, 4, 11].

Тому точний діагноз має вирішальне значення як для здоров'я, так і для виживання дитини, оскільки це полегшує початок відповідної терапії антибіотиками, що знижують рівень захворюваності як матері, так і плода [10, 16].

Передчасний розрив плодових оболонок може відбутись у будь-якому терміні вагітності, навіть у 42 тижні. З цієї причини він також

називається допологовим розривом плодових оболонок. Тривалим ПРПО вважається розрив плодових оболонок більше ніж 24 год. і пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку висхідної інфекції.

Приблизно від 8% до 10% доношених вагітностей перебігають із ПРПО до початку пологової діяльності. ПРПО в терміні до 37 тижнів ускладнює від 2% до 4% від усіх одноплідних і 7–20% багатоплідних вагітностей. Це є основною причиною передчасних пологів і 18–20% перинатальних смертей у світі [10].

Спочатку проводилися дослідження механічних властивостей і морфології плодових оболонок. Не виявлені відхилення від нормальної структури в оболонках із передчасним і своєчасним вилиттям навколоплідних вод, за винятком лейкоцитарної інфільтрації при ПРПО [5]. Однак у роботах інших авторів відзначаються більш значні зміни структури плодових оболонок при ПРПО у вигляді сплюснення епітеліального шару амніону, некрозу, некробіозу і повної деструкції клітин, як амніону, так і гладкого хоріону. Усі ці явища найбільш виражені в ділянках плодових оболонок, розташованих близько до місця їх розриву [6]. Ці зміни супроводжують дозрівання шийки матки при підготовці до пологів у строк, а також призводять до фокального ослаблення плодових оболонок в області внутрішнього вічка шийки матки, що спричиняє розрив у цьому місці. На клітинному рівні ці зміни є наслідком вивільнення фосфоліпази, простагландину E<sub>2</sub>, цитокінів, еластази, металопротеїнази і/або інших протеаз у відповідь на фізіологічний або патологічний стимул [5, 17]. У 26 (29,6%) плацентах виявлено помірне повнокров'я, нерівномірне і різке повнокров'я ворсин. У міру подовження безводного проміжку (БП) розлад плодового кровообігу в плаценті зростає, з'являється ангіоматоз ворсин, спостерігається наближення судин до периферії, потоншення синцитій-васкулярних мембран, формування осередків компактного розташування ворсин із відсутністю міжворсинчатого простору «комкування» в цих осередках синцитіальних ядер у вигляді химерних форм (трикутників, ком та ін.). Стінки судин хоріальної пластинки гомогенізовані, різко метакроматичні з набухаючим у просвіт ендотелієм. Виявлено багато ділянок із замурованими у фібриноїдні маси ворсинками. Ворсинки були деформованими зі склерозованою стромою, судинами, що спались. Міжворсинчатий про-

стір при цьому був розширеним, заповненим кров'ю. Це характеризує гострий розлад плацентарного кровотоку. Крім того, на тлі порушення кровообігу, дистрофій і некрозів спостерігалися ознаки «старіння». Хоріальна пластинка була набряклою, розволокнутий, амніотичний шар місцями злущений, подекуди утворювалися папілярні вирости, клітинний шар потоншений, місцями переривався. У судинах стовбурових і рідше проміжних ворсин виявлявся вогнищевий стаз крові з відділенням плазми, змазаністю контурів еритроцитів, скупченням сегментоядерних лейкоцитів — розвитком часткового тромбозу. Така патоморфологічна картина виявлена у 26% спостереженнях із тривалістю безводного періоду 2 год. і більше. У цих умовах діти були оцінені за шкалою Апгар 3–7 балів. Заслужує на увагу те, що помірно нерівномірний розлад плодового кровотоку відзначається у всіх плацентах породіль із ПРПО і тривалістю БП 8 і більше годин. При подовженні БП понад 10 год. зростає частота розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода. Остання спостерігається в кожній 3-ї дитини. Виявлено зміни в амніоні і хоріоні, при мінімальному безводному періоді, що характеризуються: в деструкції епітеліальних клітин, дегенеративних змінах, відсутності чіткої межі між амніоном і хоріоном, зміні міжклітинного простору, набуханням і потовщенням стінок кровеносних судин дає змогу припустити, що при передчасному розриві оболонок найбільш характерні дегенеративно-дистрофічні зміни оболонок [8].

Незважаючи на те, що зміни на клітинному рівні схожі, але етіологічні фактори ПРПО при термінових пологах і передчасних пологах відрізняються.

Орлова В.С. та співавтори виділяють три групи факторів ризику спонтанного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності: материнські, матково-плацентарні й плодові. До числа материнських факторів відносяться позашлюбна вагітність, низький соціально-економічний статус, шкідливі звички (тютюнокуріння, наркоманія), індекс маси тіла до 20 кг/м<sup>2</sup>, дефіцит міді, аскорбінової кислоти в раціоні, анемія, тривале лікування стероїдами, передчасні пологи в анамнезі, порушення вмісту судинного колагену. З переліку матково-плацентарних і плодових факторів найбільша увага приділяється аномаліям розвитку матки, передчасному відшаруванню нормально розташованої плаценти, прогресую-

чий істміко-цервікальній недостатності, перерозтягненню матки різного генезу, хоріоамніоніту, багаторазовим піхвовим бімануальним і трансвагінальним ультразвуковим дослідженням [2].

У дослідженнях Камінського В.В. і співавторів встановлено, що деякі захворювання сполучної тканини також супроводжуються витонченням плодових мембран і збільшенням частоти ПРПО під час гестації. Так, при синдромі Елерса—Данло (група з 11 порушень сполучної тканини, що характеризується підвищенням еластичності шкіри і суглобів, викликана різноманітними дефектами синтезу і структури колагену) близько 72% пацієнток мають ПРПО на різних термінах вагітності [2].

Багато дослідників однією з провідних причин передчасного вилиття навколоплідних вод вважають запальні зміни плодових оболонок [3, 4, 8]. Лейкоцитарна інфільтрація при розриві плодових оболонок над внутрішнім вічком виявляється в 1/3 випадків допологового вилиття навколоплідних вод. Внутрішньоутробна інфекція і децидуальна кровотеча (відшарування плаценти), що наступили задовго до пологів, можуть спровокувати викид протеаз у тканину хоріону та амніотичну рідину, що відповідно призводить до розриву оболонок. Дійсно, відшарування плаценти спостерігається в 4–12% вагітностей, ускладнених ПРПО, і частіше зустрічається при вагітності, ускладненій ПРПО до 28 тижнів вагітності. Проте, чи є це причиною ПРПО або наслідком гострої декомпресії матки, так і не відомо. Інвазивні процедури, що виконуються на матці під час вагітності (наприклад, амніоцентез, біопсія хоріона, фетоскопія і циркуляж шийки матки), теж можуть приводити до пошкодження оболонок, призводячи до підтікання вод, але це рідкісні причини ПРПО [7, 14].

Ризик рецидиву ПРПО становить від 16% до 32% порівняно з приблизно 4% у жінок із неускладненими попередніми пологоми. Цей відсоток може бути збільшений, якщо є дані про вкорочення шийки матки або підвищення тонуусу матки в другому триместрі. Проте в більшості випадків ПРПО зустрічається у здорових жінок без ідентифікованих факторів ризику [19].

Епідеміологічні та анамнестичні фактори, що, як відомо, не пов'язані з ПРПО, включають статевий акт, гінекологічне обстеження і гімнастику вагітних [20].

Розрив плодової оболонки, як правило, являє собою значне вилиття прозорої рідини зі

статевих шляхів або постійне підтікання рідини. Диференціальна діагностика проводиться з витіканням сечі (нетримання сечі), надмірними вагінальними виділеннями, бактеріальним вагінозом і цервікальним слизом (пробкою), як ознакою пологів, що наближаються [9, 11]. Ряд чинників, як відомо, впливають на латентний період, це в тому числі гестаційний вік, ступінь олігогідрамніону, товщина міометрію, кількість плодів, ускладнення вагітності, такі як інтраамніальна інфекція, відшарування плаценти або активна пологова діяльність [23].

Інфекційні ускладнення матері та плода є другим основним ускладненням, яке виникає внаслідок ПРПО, а хоріоамніоніт ускладнює 10–36% від пологів із ПРПО. Ранній і точний діагноз дає змогу правильно вести пацієнток із ПРПО і обмежити непотрібне втручання в пацієнтів без ПРПО [4, 15].

Ранній і точний діагноз ПРПО дає змогу проводити специфічні акушерські втручання на певних термінах вагітності, спрямовані на оптимізацію перинатального результату і звести до мінімуму серйозні ускладнення, такі як випадання пуповини та інфекційну захворюваність (хоріоамніоніт, неонатальний сепсис) [14, 18]. І навпаки, помилково-позитивний діагноз ПРПО може приводити до непотрібного акушерського втручання, включаючи госпіталізацію, введення антибіотиків і кортикостероїдів, і навіть до індукції пологів [18].

Початкове ведення жінки з підозрою на ПРПО має бути спрямоване на підтвердження діагнозу, підтвердження гестаційного віку, документування стану плода і прийняття рішення про спосіб пологів (який, своєю чергою, залежить від гестаційного віку, передлежання плода і стану шийки матки). Усі зусилля мають бути направлені на виключення протипоказань до вичікування. Абсолютні протипоказання включають внутрішньоутробне інфікування (хоріоамніоніт), несприятливий стан при обстеженні плода та активну пологову діяльність. Діагноз хоріоамніоніту залишається головним із вищеперерахованих, з ознаками тахікардії плода, материнської тахікардії, материнської лихоманки і/або вразливості матки. Наявність гною з шийки матки на стерильному дзеркалі при обстеженні може також підтвердити діагноз. Амніоцентез використовується для уточнення діагнозу хоріоамніоніту (підвищена кількість лейкоцитів в амніотичній рідині, підвищений рівень лактатдегідрогенази і зниження концентрації глюкози) або навіть

для підтвердження наявності внутрішньоутробної інфекції (визначення культури мікроорганізмів), але не розглядається як стандарт медичної допомоги в усіх жінок із ПРПО. Сприятливий гестаційний вік (визначають як більше 34 тижнів) також може розглядатися як відносно протипоказання до продовження вичікування у випадку ПРПО через високий ризик зростання інфекційних ускладнень, низький ризик ускладнень, пов'язаних із недоношеністю, а також відсутність доведеної ефективності допологового введення кортикостероїдів у поліпшенні перинатального результату [12, 13, 17, 20].

Класичні тести базуються на визначенні рН цервіковагінальних виділень. Це – лакмусовий папірець, який змінює колір від жовтого до блакитного; і/або мікроскопічний феномен «папироть» із шийного слизу при висиханні [16, 17, 21].

Деякі дослідники застосовують ультразвукове дослідження для визначення кількості амніотичної рідини, яка залишилася в матці. Лише зменшення обсягу амніотичної рідини не може бути підтвердженням діагнозу [11, 25].

У літературі немає єдиної думки щодо тактики при ПРПО на тлі відсутності пологової діяльності та вагітності менше 36 тижнів. Це пояснюється тим, що акушер повинен робити вибір між народженням недоношеної дитини в результаті індукції передчасних пологів і ризиком розвитку інфекції внаслідок пролонгування вагітності на тлі вилиття вод [6, 15]. Більшість дослідників 30–40 років тому в цій ситуації рекомендували негайне розродження через небезпеку інфікування. Але активне ведення вагітності при допологовому вилитті навколоплідних вод пов'язане з високою частотою перинатальної захворюваності та смертності недоношених дітей [24]. Відомо, що серед причин загибелі недоношених дітей домінує синдром дихальних розладів (80%) унаслідок дефіциту сурфактанту [4, 5].

Доведено, що дозрівання легень плода в разі передчасного розриву плодових оболонок відбувається більш швидкими темпами. Дане явище пов'язане з активацією сурфактантної системи плода, яка прискорює дозрівання легень [1, 9, 11, 15]. Встановлено статистично вагоме зниження перинатальної смертності від

синдрому дихальних розладів у недоношених новонароджених після тривалого БП. За отриманими даними багатьох авторів, консервативне ведення недоношеної вагітності в разі допологового вилиття навколоплідних вод сприяє народженню більш зрілої дитини і знижує ризик несприятливого наслідку [9].

Суперечливим є питання про застосування антибіотикотерапії. Одні автори не рекомендують їх введення з метою профілактики септичних ускладнень у матері і плода [1, 15, 19]. Інші акушери вважають за необхідне призначати антибіотикотерапію у всіх випадках пролонгування, або в більшості [6, 15], або у вагітних групи ризику [7, 9, 10, 15], або тільки в разі розвитку хоріоамніоніту при отриманні позитивних результатів посіву амніотичної рідини [15, 16].

У літературі обговорюється питання про використання токолітичних препаратів. На думку деяких авторів, токолітична терапія може бути призначена пацієнткам у разі загрозливих і передчасних пологів, що починаються, для проведення профілактики синдрому дихальних розладів на 42–72 год., потім препарати відміняють і продовжують спостереження [5, 25].

Немає єдиної думки щодо тактики ведення термінових пологів, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок [1]. Дискусійними є питання, що стосуються пологостимуляції залежно від тривалості безводного періоду, проведення профілактики інфекційних ускладнень [1, 9, 11]. Серед дослідників немає єдиної думки про вплив тривалого періоду підтікання навколоплідних вод на здоров'я матері. На думку більшості дослідників, пролонгування вагітності в умовах тривалого безводного періоду є фактором інфікування більшою мірою плода, ніж матері [21, 25].

Таким чином, наведені дані літератури свідчать, що ПРПО незалежно від термінів гестації є складною акушерською проблемою. Питання етіології та патогенезу, прогнозування і своєчасної діагностики внутрішньоутробного інфікування, вибору тактики ведення вагітності, ускладненої дородовим вилиттям навколоплідних вод, безпечної для матері та плода, потребують подальшого вивчення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов: 1 т. / В.В. Абрамченко. — Москва: МедЭкспертПресс, Петрозаводск: Изд-во Интел-Тек, 2003. — 448 с.
2. Аналіз смертності та наслідків передчасних пологів: від новонародженої дитини до дорослої людини. Частина 2 серії «Передчасні пологи» // З турботою про жінку. — 2011. — № 3 (24). — С. 26—31.
3. Веропотвелян П.Н. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности — что делать? / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.Н. Панасенко // Здоровье женщины. — 2012. — № 1 (67). — С. 99.
4. Глуховец Б.И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы / Б.И. Глуховец. — Москва: МЕДпресс-информ, 2006. — 240 с.
5. Дворянский С.А. Преждевременные роды / С.А. Дворянский, С.Н. Арасланова. — Москва: Медична книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2002. — 93 с.
6. Кулаков В.И. Преждевременные роды / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко. — Москва: Медицина, 2002. — 176 с.
7. Орджоникидзе Н.В. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения / Н.В. Орджоникидзе, Т.А. Федорова, С.Ж. Данелян // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 5. — С. 3—5.
8. Патоморфологические особенности плаценты и плодных оболочек у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод / А.М. Громова, О.О. Тарановська, В.В. Талаш // Вісник проблем біології і медицини. — 2011. — Вип. 2, Т. 1. — С. 182—184.
9. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. — Москва: Триада-Х, 2000. — 304 с.
11. A prospective population-based study of 598 cases of PPRM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management and mortality (DOMINOS cohort) / J.C. Pasquier, M. Rabilloud, J.C. Picaud [et al.]; DOMINOS Group // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 121. — P. 164—170.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes) // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109. — P. 1007—1019.
13. Amnisure placental alpha macroglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes / L.M. Cousins, D.P. Smok, S.M. Lovett, D.M. Poeltler // Am. J. Perinatol. — 2005. — Vol. 22. — P. 317—320.
14. Caughey A.B. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes / A.B. Caughey, J.N. Robinson, E.R. Norwitz // Rev. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 1. — P. 11—22.
15. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes / P.S. Ramsey, J.M. Lieberman, C.G. Brumfield, W. Carlo // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192. — P. 1162—1166.
16. Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes / J. Bornstein, G. Ohel, Y. Sorokin [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2009. — Vol. 26 (1). — P. 45—50.
17. Hosseini M.A. Comparison of fern and evaporation tests for detection of ruptured fetal membranes / M.A. Hosseini, F. Nahidi, Z. Majdfar // East Mediterr Health J. — 2007. — Vol. 13 (1). — P. 197—200.
18. Kafali H. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes / H. Kafali, C. Oksuzler // Arch. Gynecol. Obstet. — 2007. — Vol. 275. — P. 157—160.
19. Kenyon S. Antibiotics for preterm rupture of membranes / S. Kenyon, M. Boulvain, J. Neilson // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — CD001058.
20. Mercer B.M. Preterm rupture of the membranes: diagnosis and management / B.M. Mercer // Clin. Perinatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 765—782.
21. Noninvasive diagnosis of premature ruptured amniotic membranes using a novel polymer / J. Bornstein, A. Geva, I. Solt [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2006. — Vol. 23. — P. 351—354.
22. Park J.S. Noninvasive testing for rupture of the fetal membranes / J.S. Park, S.E. Lee, E.R. Norwitz [et al.]. — Touch Briefings: US Obstetrics and Gynecology, 2007. — Vol. 1. — P. 13—16.
23. Prospective cohort study investigating the reliability of the AmnioSens method for detection of spontaneous rupture of membranes / L. Mulhair, J. Carter, L. Poston [et al.] // BJOG. — 2009. — Vol. 116. — P. 313—318.
24. Shahin M. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein / M. Shahin, H. Raslan // Gynecol. Obstet. Invest. — 2006. — Vol. 63. — P. 195—199.
25. The Association between early rupture, latency, clinical chorioamnionitis, neonatal infection, and adverse perinatal outcomes pregnancies complicated by preterm prelabour rupture of membranes / P. Vondadelszen, S. Kives, M.F. Delisle [et al.] // Twin Res. — 2003. — Vol. 4. — P. 257—262.

## Сведения об авторах:

Деменина Надежда Каземировна — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Ищенко Анна Ивановна — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Статья поступила в редакцию 25.02.2017 г.

УДК 618.5-08.12:615.22(001.6)

А.Ю. Лиманська

## Вплив використання деяких антиаритмічних препаратів на тонус і скоротливу діяльність матки (експериментальні дослідження)

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):53-57; doi 10.15574/PP.2017.70.53

**Мета** — в експерименті дослідити вплив препаратів бісопролол, АТФ-ЛОНГ, верапаміл та аміодарон на тонус і скоротливу активність міометрію вагітних щурів із метою запобігання виникненню передчасних пологів і загрози переривання вагітності при використанні антиаритмічних препаратів, навіть короткими курсами.

**Пацієнти та методи.** В експериментальних дослідженнях використано міометрій 12 вагітних (18–19-й день) самок білих щурів лінії Вистар вагою 220–240 г. Термін настання вагітності визначено за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках, які попередньо були пофарбовані метиленовим синім. Для оцінки ефектів дії досліджуваних препаратів застосовано загальноприйнятні параметри аналізу ізометричних скорочень — зміни базального тону, частоти, амплітуди окремих скорочень та інтеграл скорочення, який характеризує силу окремих м'язових скорочень.

**Результати та висновки.** Виявлені відмінності в характері впливу досліджуваних препаратів на скоротливу діяльність матки можна пояснити особливостями механізмів дії вивчених сполук. Наші експериментальні дослідження свідчать, що кардіоселективні засоби, такі як бісопролол, меншою мірою зв'язуються з  $\beta_2$ -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тону вагітної матки. Так, відомо, що в основі дії верапамілу лежить блокада потенціалзалежних кальцієвих каналів із наступним зменшенням надходження кальцію в клітини. Отже, в середньотерапевтичних дозах препарат не викликає порушень скоротливої здатності матки. Водночас іони кальцію забезпечують реалізацію скорочень гладком'язових структур, зокрема міометрію. Аміодарон блокує переважно калієві іонні канали, які відіграють значно меншу роль у реалізації констрикції гладком'язових органів. Використання аміодарону для відновлення синусового ритму, що супроводжується симптомами порушень гемодинаміки, можливе за життєвими показниками і не призведе до скорочень матки. Отримані дані можуть бути використані при вирішенні питання доцільності застосування досліджуваних препаратів в якості гіпотензивного чи протиаритмічного засобу у вагітних із порушеннями скоротливої активності матки.

**Ключові слова:** тонус і скоротлива діяльність матки, антиаритмічні препарати.

### Influence of Some Antiarrhythmic Drugs on Uterine Tonus and Contraction (An Experimental Research)

A.Yu. Limanskaya

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

**Aim** — to investigate in experiment the effect of bisoprolol, ATP-LONG, verapamil and amiodarone on the tonus and contraction of myometrium in pregnant rats in order to prevent preterm labor and threatened miscarriage while using antiarrhythmic drugs, even in case of a short treatment regimen.

**Materials and methods.** In experimental study, myometrium of 12 pregnant (18-19<sup>th</sup> day) female Vistar white rats weighing 220 - 240 g was used. The term of pregnancy was determined by the presence of sperm in painted with methylene blue vaginal smears. For appraisal the effects of the investigational agents, the standard analysis parameters of isometric contractions - changes in basal tone, frequency, amplitude of separate contractions and the integral of contraction, which characterizes the strength of separate muscle contractions, were used.

**Results and conclusions.** The revealed differences of the investigational drugs effects on the uterine contraction can be explained by the peculiarities of the studied agents' mode of action. Our experimental studies suggested that cardioselective agents, such as bisoprolol, were less associated with  $\beta_2$ -receptors and thus, did not increase the tone of pregnant uterus. Thus, it has been established that in the verapamil mode of action underlies the blockade of voltage-dependent calcium channels, followed by the decrease of calcium flow into cells. Consequently, taking in median curative dose, this agent does not cause the violation of the uterine contraction. At the same time, calcium ions allow contractions of the smooth muscles, in particular myometrium. Amiodarone blocks mainly potassium ion channels, which play much less role in the constriction of the smooth muscle organs. The use of amiodarone to sinus rhythm restoration, accompanied by symptoms of hemodynamic disorders, is possible for the treatment of life-threatening conditions and does not lead to uterine contractions. The obtained data could be used in reaching the decision of the applicability of investigational agents as a hypotensive or antiarrhythmic agents in pregnant with violations of uterine contraction.

**Key words:** uterine tonus and contraction, antiarrhythmic drugs.

### Влияние применения некоторых антиаритмических препаратов на тонус и сократительную деятельность матки (экспериментальные исследования)

А.Ю. Лиманская

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

**Цель** — в эксперименте исследовать влияние препаратов бисопролол, АТФ-ЛОНГ, верапамил и амиодарон на тонус и сократительную активность миометрия беременных крыс с целью предотвращения возникновения преждевременных родов и угрозы прерывания беременности при использовании антиаритмических препаратов, даже короткими курсами.

**Пациенты и методы.** В экспериментальных исследованиях использован миометрий 12 беременных (18–19-й день) самок белых крыс линии Вистар весом 220–240 г. Срок наступления беременности определен по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках, предварительно окрашенных метиленовым синим. Для оценки эффектов действия исследуемых препаратов применены общепринятые параметры анализа изометрических сокращений — изменения базального тону, частоты, амплитуды отдельных сокращений и интеграл сокращения, характеризующий силу отдельных мышечных сокращений.

**Результаты и выводы.** Выявленные отличия в характере влияния исследуемых препаратов на сократительную деятельность матки можно объяснить особенностями механизмов действия изученных соединений. Наши экспериментальные исследования свидетельствуют, что кардиоселективные препараты, такие как бисопролол, в меньшей мере связываются с  $\beta_2$ -рецепторами и тем самым не вызывают повышения тонуса беременной матки. Так, известно, что в основе действия верапамила лежит блокада потенциалзависимых кальциевых каналов с последующим уменьшением поступления кальция в клетки. Следовательно, в среднетерапевтических дозах препарат не вызывает нарушений сократительной способности матки. В то же время ионы кальция обеспечивают реализацию сокращений гладкомышечных структур, в частности миометрия. Амiodарон блокирует преимущественно калиевые ионные каналы, которые играют значительно меньшую роль в реализации констрикции гладкомышечных органов. Применение амiodарона для возобновления синусового ритма, сопровождающегося симптомами нарушений гемодинамики, возможно по жизненным показателям и не приведет к сокращениям матки. Полученные данные могут быть использованы в решении вопроса целесообразности применения исследуемых препаратов в качестве гипотензивного или противоаритмического средства у беременных с нарушениями сократительной активности матки.

**Ключевые слова:** тонус и сократительная деятельность матки, антиаритмические препараты.

## Вступ

У сучасній антиаритмічній терапії вагітних частіше за все використовуються бета-блокатори, антагоністи кальцію, метаболічні препарати. Також у випадках, коли порушення ритму резистентне до антиаритмічних препаратів, дозволених для використання під час вагітності, виникає необхідність призначення високоефективного препарату амiodарон коротким курсом для відновлення синусового ритму вагітної та прийняття рішення щодо подальшого ведення даної вагітності [2, 3, 5].

У літературі до теперішнього часу існують суперечливі дані щодо впливу антиаритмічних препаратів на тонус і скоротливу активність матки, що суттєво обмежує можливість їх застосування під час вагітності, особливо при поєднанні серцевих аритмій з порушеннями скоротливої діяльності матки (загроза переривання вагітності, загроза передчасних пологів та ін.) [1, 4].

Так, бета-блокатори за класифікацією FDA належать до категорії C та їх рекомендують застосовувати з другого триместру вагітності. Механізм дії препаратів цієї групи обумовлений тим, що вони конкурентно й вибірково інгібують зв'язування катехоламінів із бета-адренорецепторами. Препарати цієї групи підрозділяють на кардіоселективні, що переважно блокують  $\beta_1$ -адренорецептори, і неселективні, що блокують  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецептори. Принциповий механізм їх інгібуючого впливу на адренореактивні структури полягає в ослабленні або усуненні ефектів, пов'язаних зі збудженням катехоламінами  $\beta_1$ -адренорецепторів.

Незважаючи на те, що в сучасній медицині при вагітності використовують лише кардіоселективні бета-блокатори, дотепер залишаються дискусійними питання впливу останніх на тонус матки та індукцію передчасної пологової діяльності [4].

У разі виникнення надшлуночкової тахікардії та з метою запобігання появі синусової тахікардії при використанні селективних бета-симпатоміметиків у вагітних використовується препарат, антагоніст кальцію, — верапаміл.

Широко застосовується у вагітних препарат АТФ-ЛОНГ — поєднання макроергічних фосфатів, амінокислоти гістидину, солей магнію та калію. Препарат сприяє відновленню синусового ритму у вагітних із пароксизмальною надшлуночковою та суправентрикулярною тахікардією, зменшує активність ектопічних вогнищ.

Використання амiodарону у вагітних заборонено у зв'язку з фітотоксичною дією останнього, але в разі неможливості відновлення синусового ритму, який супроводжується порушенням гемодинаміки, особливо у випадках появи шлуночкової тахікардії, фібриляції та тріпотіння пересердь, тяжких порушень ритму, пов'язаних із синдромом Вольф—Паркінсона—Уайта, виникає необхідність призначення амiodарону за життєвими показниками з боку матері.

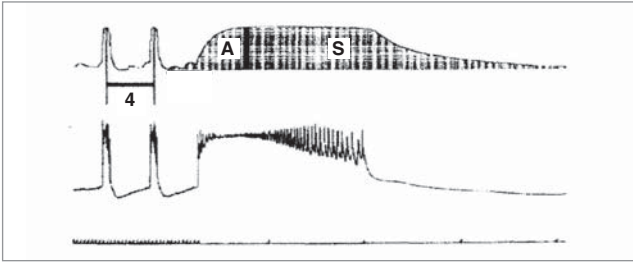
**Мета** роботи — в експерименті дослідити вплив препаратів бисопролол, АТФ-ЛОНГ, верапаміл та амiodарон на тонус і скоротливу активність міометрію вагітних щурів із метою запобігання виникнення передчасних пологів та загрози переривання вагітності при використанні антиаритмічних препаратів, навіть короткими курсами.

## Матеріали та методи дослідження

В експериментальних дослідах використано міометрій 12 вагітних (18–19-й день) самок білих щурів лінії Вістар вагою 220–240 г. Термін настання вагітності визначено за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках, попередньо пофарбованих метиленовим синім.

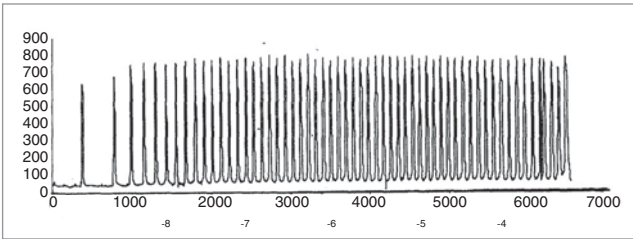
Для оцінки ефектів дії досліджуваних препаратів застосовано загальноприйняті параметри аналізу ізометричних скорочень — зміни базаль-





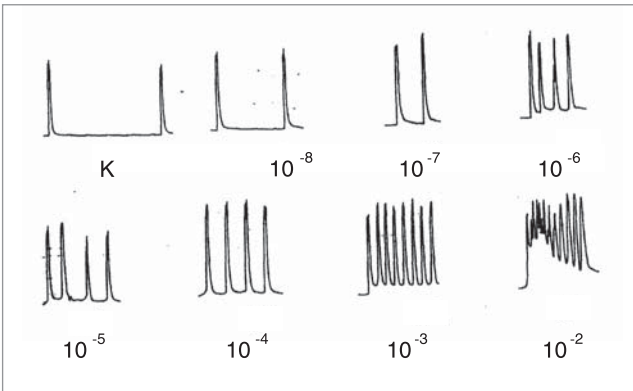
*A* – амплітуда скорочень; *Ч* – частота скорочень; *S* – інтеграл скорочень

**Рис. 1.** Параметри іонометричних скорочень: частота, амплітуда, інтеграл скорочень



*K* – нормальне скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину;  $10^{-7}$ – $10^{-8}$  – показник концентрації окситоцину

**Рис. 2.** Скоротлива активність смужки матки вагітної самки щура в умовах дії окситоцину в різних концентраціях



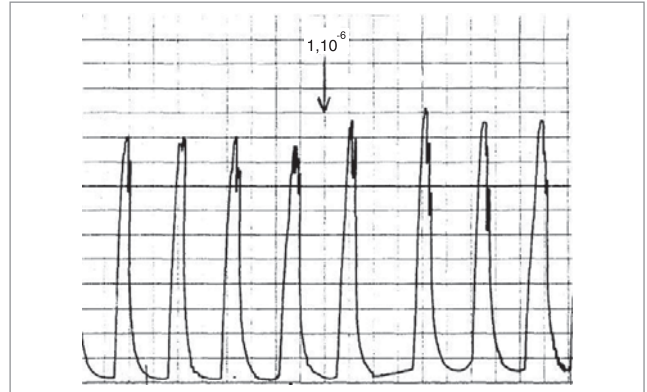
*K* – нормальне скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину;  $10^{-7}$ – $10^{-8}$  – показник концентрації окситоцину

**Рис. 3.** Скоротлива активність смужки матки вагітної самки щура в умовах дії різних концентрацій окситоцину

ного тону, частоти, амплітуди окремих скорочень та інтеграл скорочення, який характеризує силу окремих м'язових скорочень (рис. 1).

Враховуючи, що утерорелаксуюча дія препаратів ряду фармакологічних груп може бути виявлена лише на міометрію, попередньо тонізованому окситоцином або простагландінами, в окремій серії нами досліджено дію препаратів на біометрії після попередньої дії на нього окситоцину.

Розрахунок досліджуваних показників здійснено автоматично за допомогою спеціально створеної програми для комп'ютерів класу РС-386. Усі показники статистично оброблено за допомогою програми «STATISTICA. 5.0. for Windows» із використанням методу Стюдента.



**Рис. 4.** Вплив препарату бісопролол у концентрації  $1 \times 10^{-6}$  моль/л на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів

та. Критерієм вірогідності було  $p < 0,05$ . Робота метрологічно забезпечена.

### Результати дослідження та їх обговорення

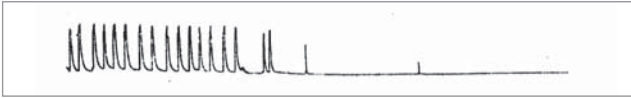
Окситоцин проявляв свою класичну дію на шматочки міометрію. Показники амплітуди, частоти, інтегралу скорочень зі збільшенням концентрації окситоцину впевнено зростали до певної межі. При концентрації окситоцину приблизно до  $10^{-5}$  ОД/л відбувалася зміна характеру цього росту. Частота скорочень починала зменшуватись при незначній зміні їх амплітуди (рис. 2).

Але показник інтегралу скорочень продовжував зростати, що свідчило про збільшення тривалості скорочень. Зростало також і тонічне напруження гладком'язових препаратів біометрії (рис. 3).

При аналізі впливу препарату бісопролол на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів встановлено, що в концентраціях  $1 \times 10^{-6}$ – $1 \times 10^{-8}$  моль/л препарат суттєво не впливав на тонус міометрію, частоту окремих скорочень і лише незначно підвищував тонус гладком'язових препаратів. У міру збільшення концентрації бісопрололу незначно збільшувалася амплітуда скорочень (рис. 4).

Дозозалежне збільшення амплітуди скорочень біометрію не супроводжувалось збільшенням частоти скорочень.

Як відомо, бісопролол належить до групи блокаторів бета-адренорецепторів із переважним впливом на підтип бета-1-адренорецептори, але водночас препарат має деякий значно менший вплив на бета-2-адренорецептори, збудження яких, як відомо, супроводжується підвищенням тону та скоротливої активності матки. Цим і пояснюється виявлена в наших дослідженнях здатність бісопрололу у високих



**Рис. 5.** Вплив верапамілу в концентрації  $1 \times 10^{-4}$  моль/л на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів



**Рис. 6.** Вплив верапамілу в концентрації  $1 \times 10^{-4}$  моль/л на індуковану окситоцином скоротливу діяльність матки вагітної самки щура



**Рис. 7.** Вплив аміодарону в концентрації  $1 \times 10^{-4}$  моль/л на індуковану окситоцином скоротливу діяльність матки вагітної самки щура

концентраціях, які в еквіваленті значно перевищують середні терапевтичні, підвищувати амплітуду скорочень біометрії.

При аналізі впливу верапамілу на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів встановлено, що залежно від концентрації препарату його вплив на тонус і скоротливу активність був неоднаковим.

У концентраціях  $1 \times 10^{-6}$  –  $1 \times 10^{-8}$  моль/л препарат суттєво не впливав на тонус міометрію, частоту окремих скорочень і лише незначно знижував тонус гладком'язових препаратів. У міру збільшення концентрації верапамілу спостерігалось дозозалежне зменшення частоти скорочень та їх амплітуди, аж до повного блокування скоротливої діяльності матки при використанні препарату в концентрації більше ніж  $1 \times 10^{-4}$  моль/л (рис. 5).

У цілому, аналогічна залежність встановлена і при вивченні впливу верапамілу на міометрій вагітних щурів, попередньо стимульовано окситоцином. При співставленні особливо-

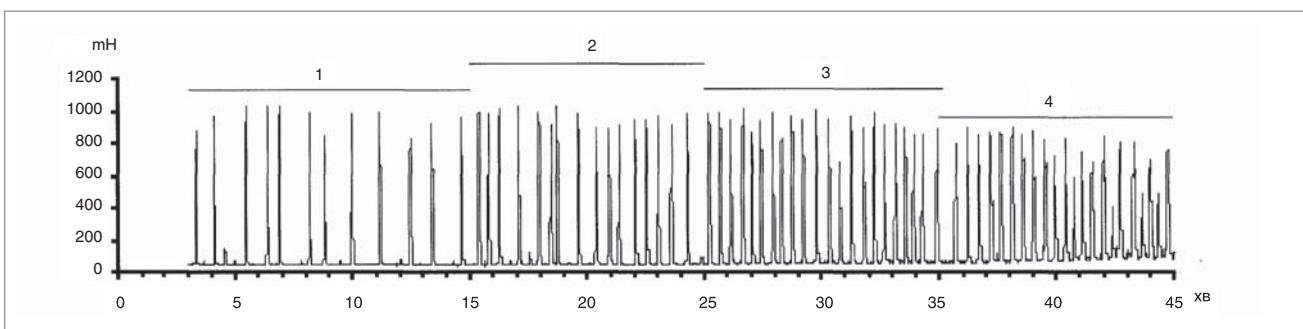
стей дії препарату в таких умовах звертав на себе увагу більш повільний розвиток ефекту з одночасним поступовим зменшенням частоти та амплітуди м'язових скорочень і поступовим зниженням базального тону міометрію (рис. 6).

При дослідженні впливу аміодарону встановлено, що по відношенню як до тонізованого, так і до нетонізованого окситоцином міометрію щурів препарат у діапазоні досліджених доз  $1 \times 10^{-6}$ – $1 \times 10^{-4}$  моль/л суттєво не впливав на амплітуду і частоту скорочень матки, але знижував за обох умов досліджу базальний тонус матки (рис. 7).

Вивчення впливу препарату АТФ-ЛОНГ на тонус і скоротливу активність міометрію щурів показало, що у міру збільшення концентрації цього препарату з  $1 \times 10^{-6}$  моль/л до  $1 \times 10^{-4}$  моль/л дещо знижувалась амплітуда, але підвищувалась частота скорочень матки (рис. 8, 9, 10). Для інтегралу скорочення, який передусім характеризує силу маткових скорочень, встановлено дозозалежне збільшення величини цього показника в інтервалі використаних доз  $1 \times 10^{-6}$  –  $1 \times 10^{-5}$  моль/л із подальшим деяким зниженням при збільшенні дози до  $1 \times 10^{-4}$  моль/л (рис. 11). Враховуючи, що до складу препарату, крім АТФ, входять іони  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ , можна припустити, що збільшення сили скорочень при низьких концентраціях обумовлене додатковим включенням екзогенної молекули АТФ у процеси енергозабезпечення скорочення гладком'язових волокон матки, а зниження сили скорочень при високих концентраціях АТФ-ЛОНГ є результатом впливу іонів калію та магнію, для яких, як відомо, характерний утерорелаксуючий вплив.

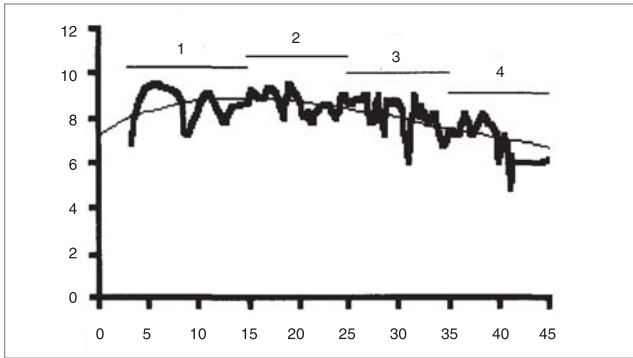
## Висновки

У цілому, виявлені відмінності в характері впливу досліджуваних препаратів на скоротливу діяльність матки можна пояснити особливо-



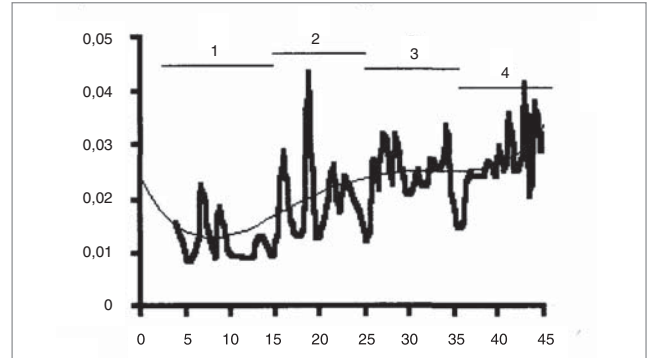
1 – без дії препарату АТФ-ЛОНГ; 2 – дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^{-6}$  ммоль/л; 3 – дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^{-5}$  ммоль/л; 4 – дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^{-4}$  ммоль/л

**Рис. 8.** Скоротлива активність смужки матки вагітної самки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах  $10^{-4}$ – $10^{-6}$  ммоль/л



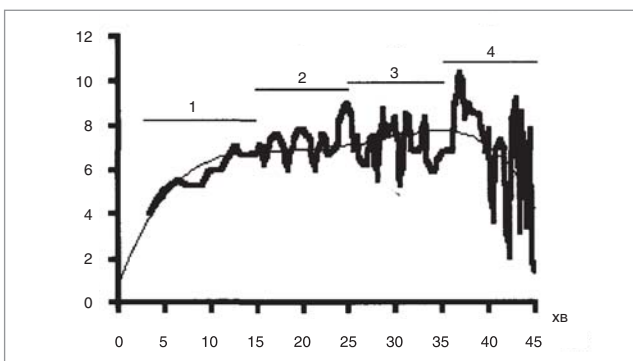
1 - без дії препарату АТФ-ЛОНГ; 2 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^6$  ммоль/л; 3 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^5$  ммоль/л; 4 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^4$  ммоль/л

**Рис. 9.** Кінетика зміни амплітуди скорочень гладком'язової полоски міометрію матки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах  $10^4$ – $10^6$  ммоль/л



1 - без дії препарату АТФ-ЛОНГ; 2 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^6$  ммоль/л; 3 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^5$  ммоль/л; 4 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^4$  ммоль/л

**Рис. 11.** Інтеграл скорочення гладком'язової полоски міометрію матки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах  $10^4$ – $10^6$  ммоль/л



1 - без дії препарату АТФ-ЛОНГ; 2 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^6$  ммоль/л; 3 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^5$  ммоль/л; 4 - дія препарату АТФ-ЛОНГ  $10^4$  ммоль/л

**Рис. 10.** Частота зміни амплітуди скорочень гладком'язової полоски міометрію матки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах  $10^4$ – $10^6$  ммоль/л

стями механізмів дії вивчених сполук. Наші експериментальні дослідження свідчать, що кардіоселективні засоби, такі як бісопролол, меншою мірою зв'язуються з  $\beta_2$ -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тону вагітної матки.

Так, відомо, що в основі дії верапамілу лежить блокада потенціалзалежних кальцієвих каналів із наступним зменшенням надходження кальцію в клітини. Отже, в середньотерапевтичних дозах препарат не викликає порушень скоротливої здатності матки. Водночас, іони кальцію забезпечують реалізацію скорочень гладком'язових структур, зокрема міометрію. Аміодарон блокує переважно калієві іонні канали, які відіграють значно меншу роль у реалізації констрикції гладком'язових органів. Використання аміодарону в якості відновлення синусового ритму, що супроводжується симптомами порушень гемодинаміки, можливе за життєвими показниками і не призведе до скорочень матки.

Отримані дані також можуть бути використані у вирішенні питання доцільності застосування досліджуваних препаратів в якості гіпотензивного чи протиаритмічного засобу у вагітних із порушеннями скоротливої активності матки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Abalos E., Duley L., Steyn D.W. [et al.] Cochrane Database Syst Rev. — 2007. — Jan. 24; (1):CD002252.
2. Evaluation of the management of heart failure in primary care / M.J. Calvert, A. Shankar, R.J. McManus [et al.] // Fam. Pract. — 2009. — Jan. 18. [PubMed — as supplied by publisher].
3. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme / P. Grooten,
4. Magee L.A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy / L.A. Magee, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Issue 3. Art. No.: CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
5. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential / M. Wehling // Arzneimittelforschung. — 2010. — Vol. 60 (2). — P. 57—63.

## Сведения об авторах:

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

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

Статья поступила в редакцию 12.03.2017 г.

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, О.І. Дронов<sup>1,2</sup>, Р.С. Теслюк<sup>1</sup>, О.М. Мокрик<sup>1</sup>

## Психологічний стан пацієнток із гінекологічною, хірургічною та поєднаною гінекологічною патологією в перед- та післяопераційному періодах у поєднанні з визначеними у них показниками гормонального гомеостазу

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Центр хірургії печінки, підшлункової залози і жовчних протоків ім. В.С. Земськова, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):58-63; doi 10.15574/PP.2017.70.58

**Мета** — вивчити особливості психологічного стану пацієнток із гінекологічною, хірургічною та поєднаною гінекологічною патологією в перед- та післяопераційному періодах за шкалами Спілбергера—Ханіна та Бека в поєднанні з визначеними показниками гормонального гомеостазу.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь 110 пацієнток, яким надавалась хірургічна допомога у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України» (1-ша група — 83 пацієнтки з ізольованою гінекологічною патологією; 2-га — 27 пацієнток із симультанною патологією), а також 26 пацієнток (3-тя група) з ізольованою хірургічною патологією, яким надавалась хірургічна допомога в хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 10, м. Києва. Дослідження проводилось протягом 10 місяців 2016 р. на базі цих відділень.

Концентрація кортизолу досліджувалася за допомогою лічильника Гамма-12 №170, а пролактину — імуноферментним методом із використанням діагностичних тест-систем виробництва ХЕМА (Росія), оптична щільність вимірювалась на фотометрі MSR-1000 (США) при довжині хвилі 40 нм.

Особливості психологічного стану пацієнток із симультанною, ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією визначалися за методиками Спілбергера—Ханіна, Бека.

**Результати та висновки.** У більшості жінок 1-ї та 3-ї груп виявлено легкий та помірний рівень депресії. Натомість у пацієнток 2-ї групи в більшості випадків відмічено середній та високий рівні депресії у передопераційному періоді, що, імовірно, можна пояснити провідним механізмом психологічного захисту в жінок із дезадаптацією.

У пацієнток 2-ї групи встановлено середній рівень ситуативної тривоги з різким зниженням до низького рівня вже в першу добу після операції. Наявність високого рівня особистісної тривожності свідчить про тенденцію до соматизації депресивних розладів.

У дослідженні стрес-асоційованих гормонів у сироватці крові обстежених виявлено суттєві зміни середніх показників концентрації пролактину та кортизолу. Найвища концентрація гормону стресу відмічена в пацієнток 2-ї групи ( $497.5 \pm 20.5$ ,  $p < 0.05$ ).

Найбільш суттєві зміни рівня пролактину встановлено в 1-шу добу після операції всіх трьох груп дослідження щодо показників до операції. Статистично значуща порівняно з початковою концентрація пролактину ( $28.2 \pm 1.5$  нг/мл,  $p < 0.05$ ) пацієнток 2-ї групи відображає не стільки хірургічний (від операційної травми), скільки психологічний стрес.

**Ключові слова:** психологічний стан пацієнток, до- та післяопераційний періоди, поєднана гінекологічна та хірургічна патологія, шкала тривоги Спілбергера—Ханіна та депресії Бека, ендокринний гомеостаз.

## Psychological status of female patients with gynecological, surgical and combined gynecological pathology in pre- and postoperative periods in combination with detection their hormonal homeostasis

V. Dronova<sup>1</sup>, A. Dronov<sup>1,2</sup>, R. Teslyuk<sup>1</sup>, A. Mokryk<sup>1</sup><sup>1</sup>SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", Kyiv<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>Zemskov Centre of the Hepatic, Pancreatic and Biliary Tract Surgery, Kyiv, Ukraine

**Aim** — to study the peculiarities of the psychological status of female patients with gynecological, surgical and combined gynecological pathology during the pre- and postoperative periods according to Spielberger-Khanin Anxiety Scale and Beck's depression inventory together with detection their hormonal homeostasis.

**Materials and methods.** The research included 110 female patients, who were provided surgery at the department of operative gynecology of Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine. The 1st group comprised 83 female patients with isolated gynecological pathology, the 2nd group included 27 women with simultaneous pathology, and the 3rd group consisted of 26 female patients with isolated surgical pathology, who were provided surgery at the department of surgery of the Kyiv municipal clinical hospital No. 10. The research was conducted during ten months period in 2016 in the above-mentioned departments.

The concentration of cortisol was detected by means of counter Gamma-12 No. 170 and prolactin was measured with the help of an immunoenzyme method using the XEMA diagnostic test systems (Russia). The optical density was measured on a MSR-1000 photometer (USA) with a wavelength of 40 nm.

Peculiarities of the female patients' psychological status with simultaneous, isolated gynecological and surgical pathology were determined according to Spielberger-Khanin Anxiety Scale and Beck's depression inventory.

**Results and conclusions.** The mild-to-moderate depression in most women of the 1st and the 3rd groups was detected. Instead, in the majority of patients of the 2nd group the moderate-to-severe depression in the preoperative stage were diagnosed that may be explained by the leading mechanism of psychological defense in women with maladaptation.

The patients of the 2nd group had moderate level of state anxiety with a sharp decrease to a low level just in the 1st day after the surgery. The presence of a high level of trait anxiety showed a tendency to somatization of depressive disorders.

According to the tests of stress-associated hormones in the examined women' serum, the significant changes of the mean values of prolactin and cortisol concentrations were observed. The highest concentration of stress hormones was detected in female patients of the 2nd group ( $497.5 \pm 20.5$ ,  $p < 0.05$ ).

The most significant changes of prolactin were diagnosed during the 1st day of postoperative stage in all patients of three research groups in comparison to the concentrations before the surgical intervention. Statistically significant prolactin concentration compared to the initial results ( $28.2 \pm 1.5$  ng/ml,  $p < 0.05$ ) in the 2nd group reflects psychological stress, rather than surgical (caused by the operational trauma) one.

**Key words:** psychological status of patients, pre — and postoperative periods, gynaecological and surgical pathology, Spielberger-Khanin Anxiety Scale, Beck's depression inventory, endocrine homeostasis.

## Психологическое состояние пациенток с гинекологической, хирургической и сочетанной гинекологической патологией в пред- и послеоперационном периодах в сочетании с их показателями гормонального гомеостаза

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, А.И. Дронов<sup>1,2</sup>, Р.С. Теслюк<sup>1</sup>, А.Н. Мокрик<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Центр хирургии печени, поджелудочной железы и желчных протоков им. В.С. Земскова, г. Киев, Украина

**Цель** — изучить особенности психологического состояния пациенток с гинекологической, хирургической и соединенной гинекологической патологией в пред- и послеоперационном периодах по шкалам Спилберга—Ханина и Бека в сочетании с определенными показателями гормонального гомеостаза.

**Пациенты и методы.** В исследовании участвовали 110 пациенток, которым предоставлялась хирургическая помощь в отделении оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины» (1-я группа — 83 пациентки с изолированной гинекологической патологией; 2-я — 27 пациенток с симультанной патологией), а также 26 пациенток (3-я группа) с изолированной хирургической патологией, которым предоставлялась хирургическая помощь в хирургическом отделении городской клинической больницы № 10, г. Киева. Исследование проводилось в течение 10 месяцев в 2016 г. на базе этих отделений.

Концентрация кортизола исследовалась с помощью счетчика Гамма-12 № 170, а пролактина — иммуноферментным методом с использованием диагностических тест-систем производства ХЕМА (Россия), оптическая плотность измерялась на фотометре MSR-1000 (США) при длине волны 40 нм. Особенности психологического состояния пациенток с симультанной, изолированной гинекологической и хирургической патологиями определялись по методикам Спилберга—Ханина, Бека.

**Результаты и выводы.** В большинстве женщин 1-й и 3-й групп выявлен легкий и умеренный уровень депрессии. При этом у пациенток 2-й группы у большинства случаев отмечены средний и высокий уровни депрессии в предоперационном периоде, что, вероятно, можно объяснить ведущим механизмом психологической защиты у женщин с дезадаптацией.

У пациенток 2-й группы установлен средний уровень ситуативной тревожности с резким снижением низкого уровня уже в первые сутки после операции. Наличие высокого уровня личностной тревожности свидетельствуют о тенденции к соматизации депрессивных расстройств.

В исследовании стресс-ассоциированных гормонов в сыворотке крови обследованных выявлены существенные изменения средних показателей концентрации пролактина и кортизола. Самая высокая концентрация гормона стресса отмечена у пациенток 2-й группы ( $497,5 \pm 20,5$ ,  $p < 0,05$ ).

Наиболее существенные изменения уровня пролактина установлены в 1-е сутки после операции всех трех групп исследования по отношению к показателям до операции. Статистически значимая относительно начальной концентрация пролактина ( $28,2 \pm 1,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) пациенток 2-й группы отображает не столько хирургический (от операционной травмы), сколько психологический стресс.

**Ключевые слова:** психологическое состояние пациенток, до- и послеоперационный периоды, гинекологическая и хирургическая патология, шкала тревоги Спилберга—Ханина и депрессии Бека, эндокринный гомеостаз.

### Вступ

Для раціонального впровадження та застосування симультанних операцій потрібно опиратись і брати за основу критерії оцінки ефективності цих різновидів оперативних втручань, серед яких — тривалість операції та післяопераційного періоду, особливості психологічного стану, психічного навантаження, гормонального гомеостазу [8].

У даний час все більше уваги приділяється особливостям психофізіологічних показників у хворих, яким заплановані чи виконані оперативні втручання в гінекології. Факторами, які визначають розвиток стресу в до- та післяопераційному періодах, є психоемоційна напруга, біль, патологічні рефлекси невольового характеру, крововтрата, ураження тканин та анестезія. При цьому одне з провідних значень відводиться психоемоційному фактору, негативним психологічним наслідкам, які при цьому розвиваються. Значний внесок роблять особливості особистості хворого і специфіка умов, в яких виконується хірургічна допомога [7].

На сьогодні широко розглянуті та висвітлені питання психологічного стану пацієнтів із психічною та соматичною захворюваністю. Але недостатньо вивчена емоційна сфера

пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанням. Хірургічне втручання за своєю природою майже завжди породжує у хворих, крім місцевої больової реакції, складну гамму різноманітних душевних переживань (занепокоєння або твердість духу, довіру чи недовіру, терпіння або нетерпіння, подяку або озлобленість) [1, 4].

Останнім часом значна увага приділяється дослідженню показників емоційного стану і змісту переживань хворих, які знаходяться в умовах хірургічної клініки. Стан очікування та невизначеності результату, в якій перебуває пацієнт перед операцією, може спровокувати розвиток різних невротичних, тривожно-фобічних розладів, хворі в період очікування хірургічної операції схильні до певних змін в емоційній сфері. У них можуть виявлятися підвищені значення загальної тривожності й емоційного дискомфорту [5].

У сучасній медицині все частіше обговорюються питання особливостей психологічної сфери пацієнток, які перенесли оперативне втручання на внутрішніх статевих органах. Хронічна напруга і супутній вторинний імунodefіцит значно погіршують прогноз гінекологічних нейроендокринних захворювань у зв'яз-

ку з підвищенням ризику розвитку гормонозалежної пухлинної патології. Особливий інтерес дослідників викликають психосоціальні параметри, що впливають на психіку жінок, які перенесли радикальні операції. Радикальне хірургічне лікування захворювань матки супроводжується в більшості пацієнток розвитком синдрому постгістеректомії, який характеризується психоемоційними, нейровегетативними, сексуальними, урогенітальними та метаболічними порушеннями. Після оперативних втручань на матці поширеність психічних розладів і психологічних проблем у жінок становить 50–80% [12].

За свідченнями інших авторів, сексуальні та психологічні порушення виявляються у 48,4% випадків після надпихової ампутації та у 65,9% — після екстирпації матки [3, 6].

Думки багатьох вчених співпадають, що багато жінок усвідомлюють втрату фертильності як втрату жіночої сутності. Це в багатьох випадках стає для них довгостроковою психоемоційною депресивною ситуацією і призводить до розвитку станів психічної дезадаптації, обумовлених негативною психологічною реакцією жінки на видалення матки [3, 6].

За науковими даними виявлено широкий спектр методик, зокрема, шкал-опитувальників визначення психологічного стану пацієнток протягом лікування [2, 9].

Практично залишається не дослідженим психологічний стан пацієнток із поєднаною гінекологічною, екстрагенітальною хірургічною патологією. Особливий інтерес викликає визначення психологічного стану при симультанних оперативних втручаннях, враховуючи значні обсяги операції, час операції, особливості проведення наркозу.

Для вивчення змін нейроендокринної системи у відповідь на психологічні порушення аналізуються зміни рівня стресових гормонів [10, 11].

Розвиток стресу, як первинної реакції на фактори операційної агресії, починається з порушення функціонування ретикулярної формації, гіпоталамо-гіпофізарної системи, які втягають у процес симпатико-адреналову систему та інші ендокринні залози — щитовидну, підшлункову, ренін-ангіотензинову систему.

Слід зазначити, що, незважаючи на безумовно існуючу при хірургічній агресії полігладулярну ендокринну стимуляцію, провідну роль у діяльності фізіологічних механізмів і в клінічних наслідках стресу відіграють гормони

мозкового і коркового шарів надниркових залоз. Симпатико-адреналова система в ході операційного стресу «запускає» високий рівень життєдіяльності в організмі, а гіпофізарно-адренкортикальна система підтримує конкретно даний рівень тривалий час [10, 11].

Отже, в умовах психологічного стресу та хірургічної агресії виникають значні порушення функціонування симпатико-адреналової системи, які супроводжуються значною витратою енергії та виснаженням функціональних резервів органів і систем.

Незважаючи на підвищений інтерес в останні роки до вивчення психологічного стану пацієнток, у сучасних наукових працях майже немає робіт, які стосуються його особливостей у до- і післяопераційному періоді симультанних операцій.

Враховуючи вищесказане, виникає необхідність розробки діагностичних критеріїв, а саме комплексу психологічного тестування пацієнтів у до- та післяопераційному періодах у поєднанні з дослідженням гормонального гомеостазу, що дасть змогу об'єктивно характеризувати психоемоційний стан жінок, які перенесли симультанні операції. Подальше вивчення цього питання дозволить удосконалити комплекс медико-психологічної корекції, оптимізувати заходи психопрофілактики в даного контингенту хворих.

**Мета** роботи — вивчити особливості психологічного стану пацієнток із гінекологічною, хірургічною та поєднаною гінекологічною патологією в перед- та післяопераційному періодах за вищевказаними шкалами в поєднанні з визначеними показниками гормонального гомеостазу.

### **Матеріали та методи дослідження**

У дослідженні взяли участь 110 пацієнток, яким надавалась хірургічна допомога у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України». Ці жінки були розподілені на дві групи (1-ша — 83 пацієнтки з ізольованою гінекологічною патологією, 2-га — 27 жінок із симультанною патологією). До дослідження були залучені 26 пацієнток (3-тя група) з ізольованою хірургічною патологією, яким надавалась хірургічна допомога в хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 10, м. Київ. Дослідження проводилось протягом 10 місяців 2016 р. на базі цих відділень. Критеріями відбору пацієнток для залучення до дослідження слугували: добро-

вільна згода пацієнтки на участь у психологічному дослідженні. Критеріями вилучення були: тяжкі психічні захворювання в анамнезі, наявність злоякісної пухлинної патології, відмова пацієнтки від участі в дослідженні. Загальний обсяг обстеження визначався формою захворювання та завданням дослідження.

У дослідження включалися скарги пацієнок, анамнез життя, анамнез хвороби, психологічні тести, характер встановлення репродуктивної функції, наявність гінекологічних та екстрагенітальних хірургічних захворювань; проведено оперативне лікування; загальне об'єктивне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Показники психологічного стану, гормонального гомеостазу в перед- та післяопераційному періоді вивчалися у 27 жінок із симульованими операціями, у 31 жінки з операцією з приводу гінекологічної патології та у 26 жінок, прооперованих із приводу хірургічної патології. Для оцінки психологічного статусу ситуаційна та особистісна тривожність досліджувалися за шкалою Спілбергера—Ханіна, рівні депресії — за шкалою Бека, методом анкетування.

Обстеження жінок проводилося безпосередньо перед операцією, на першу і третю добу після операції. Усього — 342 гормональні дослідження. Контрольну (третю) групу становили 30 здорових жінок.

Концентрація кортизолу (К) досліджувалася за допомогою лічильника Гамма-12 № 170, а пролактину (ПРЛ) — імуноферментним методом із використанням діагностичних тест-систем виробництва ХЕМА (Росія), оптична щільність вимірювалась на фотометрі MSR-1000 (США) при довжині хвилі 40 нм.

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними таблиці 1, особистісна тривожність — це відносно стійка індивідуальна характеристика особистості, яка утримувалася на високих рівнях у до- та післяопераційному періодах незалежно від обсягу проведеного оперативного втручання у 1-й та 3-й групах (48–41 бал, 47–39 балів відповідно) зі значно вищим ступенем тривоги у 2-ї групі (56–49 балів), яка також незначно знижувалася в післяопераційному періоді, на відміну від ситуативної тривожності, яка характеризувалася порівняно низьким рівнем у жінок із 1-ї та 3-ї груп (39–27 балів, 37–26 балів відповідно) в післяопераційному періоді і значно

вищими показниками до операції. У пацієнок 2-ї групи, яким проводилися симульовані оперативні втручання, спостерігався середній рівень ситуативної тривоги з різким зниженням до низького рівня вже на першу добу після операції. Наявність високого рівня особистісної тривожності особливо у 2-й групі вказала на тенденцію до соматизації депресивних розладів, коли на перший план виступають соматичні скарги (жінки зосереджені на відчутті соматичного неблагополуччя, висловлюють тривожні побоювання щодо власного здоров'я), довгий термін очікування операції чи, навпаки, довготривалі роздуми з приводу згоди на оперативне втручання, в тому числі за наявності іншої поєднаної хірургічної патології. Своєю чергою, помірну та високу ситуативну тривожність у пацієнок перед операцією та низьку в післяопераційному періоді можна пояснити особливістю психологічного стану людини як різку реакцію на значущу життєву подію (в даному випадку — оперативне втручання), що реалізується напруженням і тривожністю.

Проведений порівняльний аналіз рівня депресії (табл. 2) показав, що більшість жінок у 1-й та 3-й групах, в яких проводилися операції з приводу ізольованих гінекологічних і хірургічних захворювань, мали легкий та помірний рівні депресії. Натомість у пацієнок 2-ї групи в більшості випадків виявлявся середній та високий рівні депресії в передопераційному періоді, що можна пояснити провід-

Таблиця 1  
Порівняльний аналіз рівня тривожності жінок (1-ї, 2-ї, 3-ї групи) у динаміці до- та післяопераційного періоду

Вид тривожності	Значення рівня тривожності жінок у 1-й, 2-й, 3-й групах до та після операції					
	1-ша		2-га		3-тя	
	до	після	до	після	до	після
Ситуативна	39	27	41	31	37	26
Особистісна	48	41	56	49	47	39

Таблиця 2  
Порівняльний аналіз рівня депресії жінок у динаміці до- та післяопераційного періоду

Рівень вираженості депресії за шкалою Бека	Кількість пацієнок у 1-й, 2-й, 3-й групах до та після операції					
	1-ша		2-га		3-тя	
	до	після	до	після	до	після
Легкий	5	10	2	4	6	9
Помірний	16	13	13	15	14	11
Виражений	8	7	11	7	5	5
Тяжкий	2	1	1	1	1	1

Таблиця 3

**Концентрація пролактину та кортизолу в сироватці крові жінок  
у динаміці післяопераційного періоду (нг/мл, нмоль/л)**

Група жінок	n	Значення гормональних показників у сироватці крові жінок					
		до операції		1-ша доба після операції		3-тя доба після операції	
		ПРЛ	К	ПРЛ	К	ПРЛ	К
Гінекологічна	31	(20,4±0,7)*	395,5±21,2	(24,5±1,3)*	422,7±24,9	16,2±1,1	384,2±25,1
Симультанна	27	(21,3±0,9)*	(497,5±20,5)*	(28,2±1,5)*	413,6±20,1	(23,7±1,3)*	379,3±22,8
Хірургічна	26	(20,9±1,1)*	421,8±22,9	(26,1±1,2)*	455,2±23,5	17,5±0,9	398,5±19,8
Контрольна	30	(13,6±2,6)	373,5±25,3	13,6±2,6	373,5±25,3	13,6±2,6	373,5±25,3

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показників передопераційного періоду (p<0,05).

ним механізмом психологічного захисту в жінок із дезадаптацією.

Визначення стрес-асоційованих гормонів у сироватці крові обстежених виявило суттєві зміни середніх показників концентрації пролактину та кортизолу. За даними таблиці 3, концентрація кортизолу в пацієток усіх трьох груп була суттєво вищою в передопераційному періоді щодо показників контрольної групи. Найвища концентрація гормону стресу відмічалася в пацієток 2-ї групи із симультанною патологією (497,5±20,5, p<0,05).

Слід зазначити, що вихідні дані секреції пролактину в жінок 1-ї та 3-ї груп були підвищені в 1,5 та 1,54 разу відповідно. Концентрація пролактину 2-ї групи була вірогідно підвищеною щодо 1-ї, 2-ї та контрольної груп дослідження (21,3±0,9 нг/мл, p<0,05). У динаміці післяопераційного періоду (1-ша доба) у групах пацієток з ізольованими гінекологічними та хірургічними захворюваннями рівень кортизолу був клінічно суттєво вищим за початковий (422,7±24,9 нмоль/л та 455,2±23,5 нмоль/л відповідно), що могло обумовлюватися більш вираженим стресовим навантаженням і високим рівнем тривоги, незважаючи на передопераційну премедикацію та адекватне анестезіологічне забезпечення.

Як видно з біохімічних показників таблиці 3, найбільш суттєвими в пацієнтів були зміни концентрації пролактину в 1-шу добу після операції у всіх трьох групах дослідження щодо показників до операції. Особливо потрібно відзначити суттєво вищу, статистично значущу порівняно з початковою концентрацію пролактину (28,2±1,5 нг/мл, p<0,05) у пацієток 2-ї групи, що відображає не стільки хірургічний (від операційної травми), скільки психологічний стрес, що підтверджується сучасними поглядами науковців. У післяопераційному періоді (3-тя доба) відмічалася суттєве зниження концентрації кортизолу всіх груп дослідження.

## Висновки

Визначено особливості психологічного стану пацієток із симультанною, ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією за методиками Спілбергера—Ханіна, Бека. При порівняльному аналізі рівня депресії встановлено, що в більшості жінок 1-ї та 3-ї груп, яким проведено операції з приводу ізольованих гінекологічних і хірургічних захворювань, виявлено легкий та помірний рівні депресії. Натомість у пацієток 2-ї групи в більшості випадків відмічено середній та високий рівні депресії в передопераційному періоді, що, імовірно, можна пояснити провідним механізмом психологічного захисту в жінок із дезадаптацією.

У пацієток 2-ї групи, яким проведено симультанні оперативні втручання, виявлено середній рівень ситуативної тривоги з різким зниженням до низького рівня вже в першу добу після операції. Високий рівень особистісної тривожності, особливо у 2-ї групі, свідчить про тенденцію до соматизації депресивних розладів, коли на перший план виступають соматичні скарги (жінки зосереджені на відчутті соматичного неблагополуччя, висловлюють тривожні побоювання щодо власного здоров'я), довгий термін очікування операції чи, навпаки, довготривалі роздуми з приводу згоди на оперативне втручання, у тому числі за наявності іншої поєднаної хірургічної патології.

У дослідженні стрес-асоційованих гормонів у сироватці крові обстежених встановлено суттєві зміни середніх показників концентрації пролактину та кортизолу. За даними виявлено суттєво вищу концентрацію кортизолу в пацієток усіх трьох груп у передопераційному періоді щодо показників контрольної групи. Найвищу концентрацію гормону стресу відмічено в пацієток 2-ї групи із симультанною патологією (497,5±20,5, p<0,05).



Найбільш суттєві зміни рівня пролактину встановлено в 1-шу добу після операції всіх трьох груп дослідження щодо показників до операції. Статистично значуща порівняно з початковою концентрація пролактину

( $28,2 \pm 1,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) пацієнок 2-ї групи відображає не стільки хірургічний (від операційної травми), скільки психологічний стрес, що підтверджується сучасними поглядами науковців.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барабошин А.Т. Психоземональний статус и возможности его коррекции у больных общехирургического профиля: дисс. канд. мед. н. / А.Т. Барабошин. — Ярославль, 2007. — 184 с.
2. Бек А. Когнитивная терапия депрессии / А. Бек, А. Раш, Б. Шо, Г. Эмери. — Санкт-Петербург: Питер, 2003. — 304 с. — (Серия «Золотой фонд психотерапии»).
3. Науменко Г.М. Індивідуально-психологічні характеристики стану жінок після перенесених оперативних втручань з приводу лейоміоми матки / Г.М. Науменко, О.С. Чабан // Медицина транспорту України. — 2013. — № 1. — С. 9—14.
4. Русина Н.А. Реакции адаптации пациентов онкологической клиники [Электронный ресурс] / Н.А. Русина // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2013. — № 5 (22). — Режим доступа: [http://www.mprj.ru/archiv\\_global/2013\\_5\\_22/nomer/nomer01.php](http://www.mprj.ru/archiv_global/2013_5_22/nomer/nomer01.php). — Название с экрана.
5. Русина Н.А. Эмоциональный стресс хирургических и онкологических пациентов [Электронный ресурс] / Н.А. Русина, А.Т. Барабошин, А.Б. Ларичев // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2013. — № 5 (22). — Режим доступа: <http://mprj.ru>. — Название с экрана.
6. Свірідова В.В. Порівняльна характеристика психоемоційного стану жінок, які перенесли оперативні втручання на внутрішніх статевих органах / В.В. Свірідова // Медицинская психология. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 82—88.
7. Одномоментные операции. Терминология (обзор литературы и собственное предложение) / А.В. Федоров, А.Г. Кригер, А.В. Колыгин, А.В. Кочатов // Хирургия. — 2011. — № 7. — С. 72—76.
8. Хирургический стресс у женщин с сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологией / В.Л. Дронова, Р.С. Теслюк, О.В. Луценко, М.И. Насташенко // Здоровье женщины. — 2014. — № 6 (92). — С. 132—136.
9. Южаков М.М. Обзор Методов и систем исследования эмоционального стресса человека [Электронный ресурс] / М.М. Южаков, Д.К. Авдеева, Д.К. Нгуен // Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал). — 2015. — № 2—2. — Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22753>. — Название с экрана.
10. Desborough J.P. / The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // British journal of anaesthesia. — 2000. — Jul., Vol. 85 (1). — P. 109—117. — doi:10.1093/bja/85.1.109. PMID 10927999.
11. Grainne Nicholson, George Hall Endocrine and metabolic response to surgery / BJA: CEACC — Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. — 2004. — Vol. 4, Is. 5. — P. 144—147.
12. Roseske N.C. Hysterectomy and other gynecological surgeries: a psychological view / N.C. Roseske // Women's place in medical and psychological interfaces. — 2007. — Vol. 1. — P. 172—180.

## Сведения об авторах:

**Дронова Виктория Леонидовна** — д.мед.н., проф., руководитель отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

**Дронов Алексей Иванович** — д.мед.н., проф., зав. каф. общей хирургии №1 НМУ имени А.А.Богомольца; гл.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

**Теслюк Роман Святославович** — к.мед.н., ст.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

**Мокрик Александра Николаевна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

Статья поступила в редакцию 25.02.2017 г.

В.Г. Сюсюка

## Оцінка параметрів вегетативного балансу та активності регуляторних систем у вагітних з урахуванням їх психоемоційного стану

Запорізький державний медичний університет, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):64-68; doi 10.15574/PP.2017.70.64

**Мета** — провести оцінку параметрів вегетативного балансу та активності регуляторних систем у вагітних з урахуванням їх психоемоційного стану.  
**Пацієнти та методи.** Обстежено 168 вагітних у II та III триместрах (26,80±0,73). Психоемоційний стан досліджено за шкалою Спілбергера-Ханіна з оцінкою ситуативної та особистісної тривожності. Групи дослідження розподілені залежно від рівня ситуативної тривожності. До I групи включено 20 вагітних із високим рівнем ситуативної тривожності; до II групи — 114 вагітних із середнім рівнем ситуативної тривожності; до III групи — 34 вагітні з рівнем тривоги 30 балів і нижче, що характеризує низький рівень ситуативної тривожності. Аналіз варіабельності серцевого ритму вагітної проведено за даними 5-хвилинного запису кардіоінтервалограми з використанням апаратно-програмного комплексу CardioLab «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків). Оцінка основних показників проведена відповідно до рекомендацій робочої групи Європейської спілки кардіологів із вивчення варіабельності серцевого ритму.

**Результати та висновки.** На підставі проведеного дослідження варіабельності серцевого ритму у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності встановлено пригнічення парасимпатичної регуляції, що приводить до зростання симпатичного впливу на ритм серця у вагітних як з високим, так і з середнім рівнями ситуативної тривожності порівняно з вагітними, які мають низький рівень ситуативної тривожності. Так, установлено, що зі зростанням рівня ситуативної тривожності показники, залежні від впливу парасимпатичної ланки регуляції, знижуються, а залежні від симпатичної ланки регуляції — зростають. Такі зміни вказують на порушення вегетативного гомеостазу в умовах підвищення рівня тривожності, а переважання нейрогуморального впливу на регуляцію серцевого ритму може свідчити про спробу компенсувати недосконалість процесів адаптації в даного контингенту жінок.

**Ключові слова:** вагітність, психоемоційний стан, тривожність, варіабельність серцевого ритму, кардіоінтервалографія.

### Parameters estimation of vegetative balance and activity of regulatory systems of pregnant women in view of their psychoemotional state

V.G. Syusyuka

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

**Purpose** — present parameters estimation of vegetative balance and activity of regulatory systems of pregnant women in view of their psychoemotional state.

**Patients and methods.** A total of 168 pregnant women were examined in II and III trimesters (26.80±0.73). Psychoemotional state was investigated by means of Spielberger-Khanin Anxiety Scale with estimation of state and trait anxiety. The research groups were divided according to the level of state anxiety. The 1<sup>st</sup> group included 20 pregnant women with high level of state anxiety. The II<sup>nd</sup> group was presented by 114 pregnant women with medium level of state anxiety. The III<sup>rd</sup> group included 34 pregnant women with anxiety level of 30 points and less that characterizes low level of state anxiety. Analysis of heart rate variability of pregnant woman was performed according to the 5-minute record of cardiointervalogramm using cardiographic system CardioLab, manufactured by KHAI-MEDICA (Kharkiv, Ukraine). Estimation of basic parameters was made according to working group of European Heart Rhythm Association recommendations.

**Results and conclusions.** Based on the performed research of heart rate variability of pregnant women with regard to state anxiety level there was determined the suppression of parasympathetic regulation, which promoted the increase of sympathetic influence on heart rate of pregnant women with high and medium state anxiety levels comparing to pregnant women with low state anxiety level. Thus, it was determined that with the increase of state anxiety level the indicators, depending on parasympathetic regulation, decreased, and those, depending on sympathetic regulation, increased. These changes indicate the vegetative homeostasis disorder in conditions of the increase of anxiety level and the prevalence of neurohumoral influence on heart rate regulation can indicate an attempt to compensate the imperfection of adaptation processes in this group of women.

**Key words:** pregnancy, psychoemotional state, anxiety, heart rate variability, cardiointervalography.

### Оценка параметров вегетативного баланса и активности регуляторных систем у беременных с учетом их психозмоционального состояния

В.Г. Сюсюка

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

**Цель** — провести оценку параметров вегетативного баланса и активности регуляторных систем у беременных с учетом их психозмоционального состояния.

**Пациенты и методы.** Обследовано 168 беременных во II и III триместрах (26,80±0,73). Психозмоциональное состояние исследовано по шкале Спилбергера—Ханина с оценкой ситуативной и личностной тревожности. Группы исследования разделены в зависимости от уровня ситуативной тревожности. В I группу включены 20 беременных с высоким уровнем ситуативной тревожности; во II группу — 114 беременных со средним уровнем ситуативной тревожности; в III группу — 34 беременные с уровнем тревоги 30 баллов и ниже, что характеризует низкий уровень ситуативной тревожности. Анализ вариабельности сердечного ритма беременной проведен по данным 5-минутной записи кардиоинтервалограмм с использованием аппаратно-программного комплекса CardioLab «ХАИ-МЕДИКА» (г. Харьков). Оценка основных показателей проведена в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского союза кардиологов по изучению вариабельности сердечного ритма.

**Результаты и выводы.** На основании проведенного исследования вариабельности сердечного ритма у беременных с учетом уровня ситуативной тревожности установлено угнетение парасимпатической регуляции, что приводит к росту симпатического влияния на ритм сердца у беременных как с высоким, так и со средним уровнем ситуативной тревожности по сравнению с беременными, которые имеют низкий уровень ситуативной тревожности. Так, установлено, что с увеличением уровня ситуативной тревожности показатели, зависящие от влияния парасимпатической звена регуляции, снижаются, а зависящие от симпатического звена регуляции — растут. Такие изменения указывают на нарушение вегетативного гомеостаза в условиях роста уровня тревожности, а преобладание нейрогуморального влияния на регуляцию сердечного ритма может свидетельствовать о попытке компенсировать несовершенство процессов адаптации у данного контингента женщин.

**Ключевые слова:** беременность, психозмоциональное состояние, тревожность, вариабельность сердечного ритма, кардиоинтервалография.

## Вступ

Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє важливу роль у життєдіяльності організму, її призначення розглядається у двох аспектах. Перший зводиться до підтримки сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу), а порушення гомеостазу проявляється безліччю різноманітних вегетативних розладів. Другим аспектом є забезпечення ВНС різних форм психічної та фізичної діяльності, а її розлад (недостатній або надмірний) порушує поведінку людини та обумовлює недостатньо оптимальну адаптацію [8]. Відомо, що ритм серця — універсальна реакція організму на будь-який вплив із боку зовнішнього і внутрішнього середовища [1, 9]. Він містить інформацію про функціональний стан усіх ланок регулювання життєдіяльності людини як у нормі, так і при різній патології. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) — сукупність усіх її властивостей, обумовлених нелінійністю симпатичної, парасимпатичної та гуморальної регуляції, їх розгалуженими зв'язками між собою, а також реакціями на ментальний, фізичний та інші види стресу [9]. Гестаційна динаміка ваго-симпатичних співвідношень служить при цьому надійною основою моніторингу при веденні вагітних. При патологічному перебігу вагітності спостерігається порушення балансу системної регуляції від домінуючого в нормі парасимпатичного патерну до переваги симпатико-адреналових тонічних впливів. Це створює умови для генералізованих вазоконстрикторних реакцій, особливо тих, які мають значення в матково-плацентарній області кровообігу [6]. Вагітність для організму матері розглядається як стрес-вплив, фізіологічну основу якого становлять процеси адаптації та компенсації. Саме тому зміни біоритмічних показників, які в більшості випадків випереджують дані клінічних і лабораторних методів дослідження [5], дають змогу об'єктивізувати механізми адаптації жінок під час перебігу вагітності, у тому числі за умов змін психоемоційного стану.

**Мета** роботи — провести оцінку параметрів вегетативного балансу та активності регуляторних систем у вагітних з урахуванням їх психоемоційного стану.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 168 вагітних у II та III триместрах ( $26,80 \pm 0,73$ ). Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їхній психоемоційний

стан досліджено з використанням комплексу психодіагностичних методів: шкала ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) Ч.Д. Спілбергера, адаптована Ю.Л. Ханінім [3, 4].

Групи дослідження розділені залежно від рівня ситуативної тривожності (СТ), яка є проявом так званої емоційної реакції на стресову ситуацію та характеризується суб'єктивно пережитими емоціями. До I групи включено 20 вагітних із високим рівнем СТ; до II групи — 114 вагітних із середнім рівнем СТ; до III групи — 34 вагітні з рівнем тривоги 30 балів і нижче, що характеризує низький рівень СТ.

Аналіз ВСР вагітної проведено за даними 5-хвилинного запису кардіоінтервалограми з використанням апаратно-програмного комплексу CardioLab «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків). Оцінка основних показників здійснена відповідно до рекомендацій робочої групи Європейської спілки кардіологів з вивчення ВСР [10]. Методи часового аналізу (Time domain methods): SDNN або СКО — сумарний показник варіабельності показників інтервалів RR за весь період (NN — означає ряд нормальних інтервалів «normal to normal» із виключенням екстрасистол); СКО — середнє квадратичне відхилення (виражається у мілісекундах); SDNN — стандартне відхилення NN-інтервалів (аналог СКО); RMSSD — квадратний корінь із суми квадратів різності показників послідовних пар інтервалів NN (нормальних інтервалів RR); PNN50 (%) — процент NN50 від загальної кількості послідовних пар інтервалів, які різняться більш ніж на 50 мілісекунд, отриманих за увесь період запису. Геометричні методи, що передбачають побудову та аналіз гістограм (варіаційних пульсограм): Мо (Мода) — значення кардіоінтервалу, яке найбільш часто зустрічається в даному динамічному ряду значення кардіоінтервалу та вказує на домінуючий рівень функціонування синусового вузла; Амо (амплітуда моди) — кількість кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди, у відсотках до об'єму вибірки; Ін (SI) — індекс напруги регуляторних систем або стрес-індекс; ІВР — індекс вегетативної рівноваги; ВПР — вегетативний показник ритму. Спектральний аналіз: High Frequency — HF, високочастотний діапазон (дихальні хвилі) — 0,4–0,15 Гц 2,5–6,5 с; Low Frequency — LF, низькочастотний діапазон (повільні хвилі 1-го порядку) — 0,15–0,04 Гц 6,5–25 с; Very Low Frequency — VLF, дуже низькочастотний діапазон (повільні хвилі 2-хвилинного порядку) — 0,04–0,003 Гц 25–333 с;

Total Power — TP — середню потужність у діапазоні, що визначається як сума потужності в діапазонах; LF/HF — індекс вагосимпатичної взаємодії; ІЦ — індекс централізації (Index of centralization, IC). Для визначення ступеня адаптації серцево-судинної системи до випадкових або постійно діючих агресивних факторів та оцінки адекватності процесів регуляції використано низку параметрів, які є похідними класичних статистичних показників (індекси Баєвського), зокрема, визначення показника активності регуляторних систем (ПАРС) [2, 7, 9].

Термін обстеження і середній вік жінок у групах дослідження статистично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) і становив: у I групі —  $25,55 \pm 2,70$  тижня і  $26,95 \pm 1,55$  року; у II групі —  $27,02 \pm 0,81$  тижня і  $28,18 \pm 0,75$  року; у III групі —  $26,82 \pm 1,98$  тижня і  $27,50 \pm 1,32$  року. Суттєвої різниці за соціальним і професійним складом не встановлено.

Критерієм виключення були тяжкі соматичні захворювання. Ведення вагітності та розродження жінок груп дослідження проведено згідно з чинними наказами МОЗ України. З кожною вагітною проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримано згоду на їх проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH / GCP, Хельсінкській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Варіаційно-статистична обробка результатів здійснена з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу STATISTICA 6.0 (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Аналіз нормальності розподілу оцінено за допомогою критеріїв Колмогорова—Смірнова (Kolmogorov—Smirnov) та Шапіро—Уїлка (Shapiro—Wilk). Порівняння кількісних даних двох незалежних груп здійснено за допомогою непараметричного критерію U Манна—Уїтні (U-test Mann—Whitney). До частоти визначено 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Щодо визначення сили та напрямку взаємозв'язку між змінними розраховано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman) ( $r$ ), а також 95% ДІ до нього.

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та є фрагментом докторської дисертації.

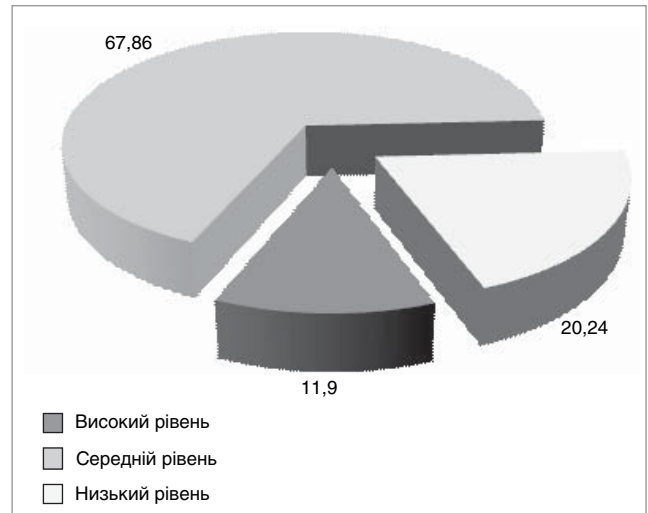


Рис. 1. Екстенсивні показники рівня ситуативної тривожності у вагітних груп дослідження за результатами шкали Спілберга-Ханіна (%)

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження психологічного стану виявлено середній показник СТ серед обстежених —  $35,79 \pm 1,15$  балу. Переважна більшість вагітних мали середній рівень СТ і тільки кожна 5-та — низький (рис. 1). При оцінці рівня ОТ, середній показник якого становив  $42,68 \pm 1,07$  балу, не виявлено вагітних із низькими показниками, а частота діагностики високого рівня ОТ дорівнювала 37,50%.

Порівнюючи результати оцінки показників загальної варіабельності, розрахованих статистичними та геометричними методами (рис. 2 та рис. 3), встановлено статистично достовірну ( $p < 0,05$ ) різницю між вагітними з низьким рівнем СТ і вагітними із середніми та високими показниками СТ.

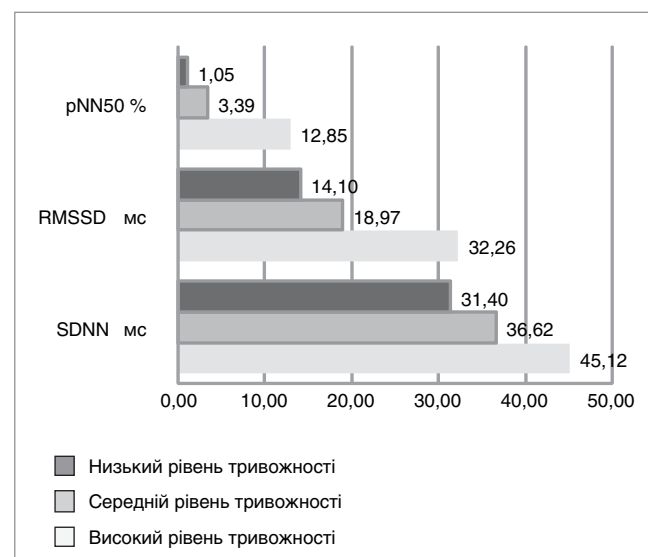


Рис. 2. Показники аналізу варіабельності серцевого ритму у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності

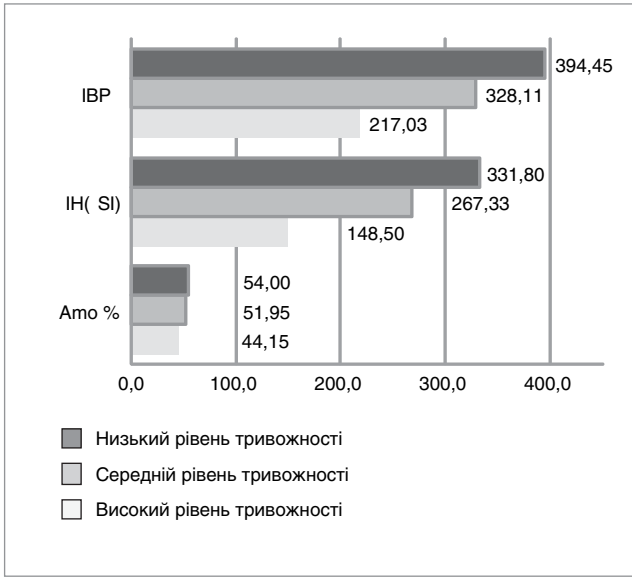


Рис. 3. Показники аналізу варіабельності серцевого ритму у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності

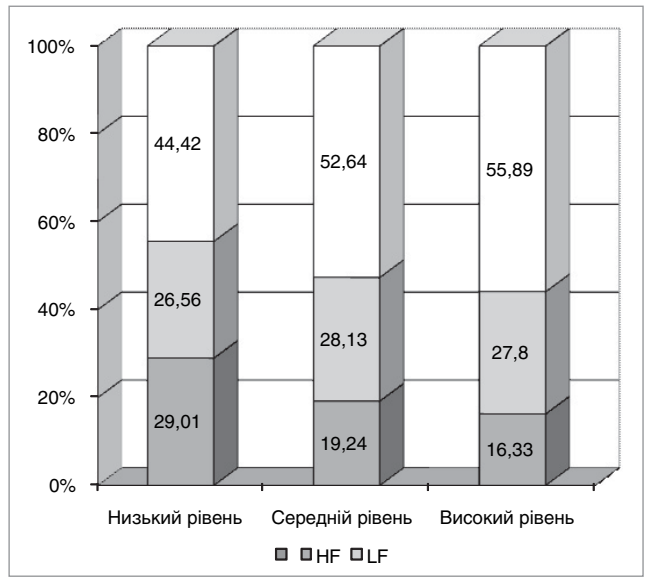


Рис. 5. Показники спектральних методів аналізу варіабельності серцевого ритму у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності

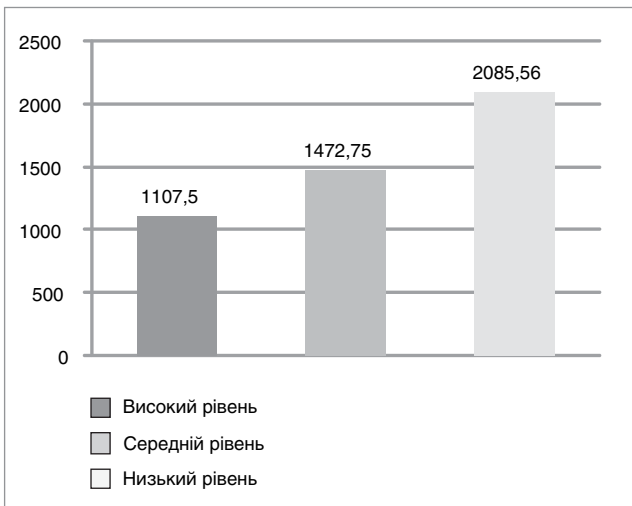


Рис. 4. Загальна потужність спектра варіабельності серцевого ритму у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності

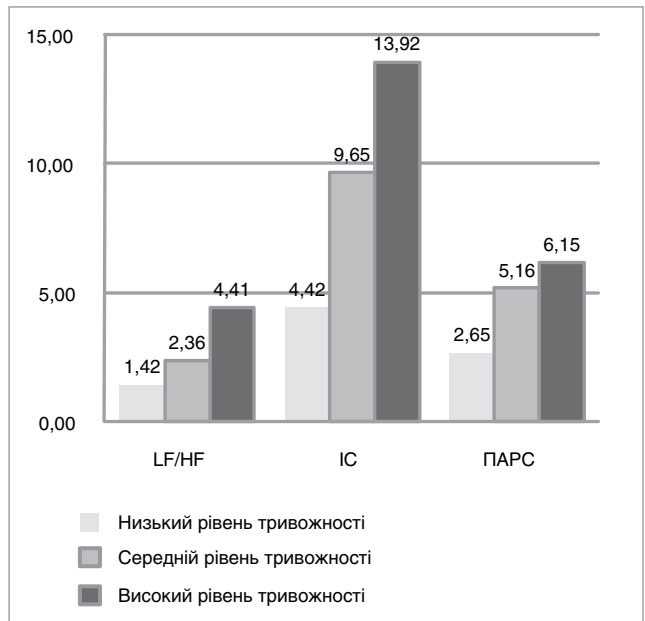


Рис. 6. Симпато-вагальний індекс, індекс централізації та ПАРС у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності

При порівнянні показників за даними методами між вагітними із середнім і високим рівнями СТ не встановлено статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

Завдяки спектральним методам аналізу ВСР, які отримали в даний час широке розповсюдження, відмічено зниження загальної потужності спектра (TP – Total power) зі зростанням рівня СТ (рис. 4).

Так, даний показник у вагітних із низьким рівнем СТ був статистично достовірною вищим ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з відповідним показником як вагітних із середнім, так і з високим рівнями СТ, що свідчить про зростання симпатичної ланки регуляції у тривожних вагітних.

Зниження загальної потужності спектра передусім обумовлене статистично достовір-

ним зниженням ( $p < 0,05$ ) HF-компоненту у вагітних із високим і середнім рівнями СТ порівняно з вагітними з низьким рівнем СТ. Такі зміни характерні і для VLF-компоненту. При оцінці LF-компоненту не встановлено статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ), (рис. 5).

Такі особливості спектральних показників мали безпосередній вплив на статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання симпато-вагального індексу (LF/HF), індексу централізації (IC), а також ПАРС серед вагітних як з високим, так і з середнім рівнями СТ порівняно з вагітними з низьким рівнем СТ (рис. 6). Такі зміни характерні для стану психоемоційної

напруги, коли має місце зменшення парасимпатичного впливу (зниження HF) і зниження хвиль повільного періоду меншою мірою, що сприяє відносному переважанню показника LF, а також відсутності змін енергетичного спектра, який стає домінуючим [7].

Аналіз ВСР із визначенням ПАРС свідчить, що серед вагітних із високим і середнім рівнем СТ оптимальний рівень напруги регуляторних систем і стан помірного напруження регуляторних систем зустрічається удвічі рідше, ніж серед вагітних із низьким рівнем СТ. Протилежна картина спостерігається в частоті діагностики стану вираженої напруги регуляторних систем і перенапруження регуляторних систем. Слід зазначити, що серед вагітних із низьким рівнем СТ не встановлено випадків діагностики зриву адаптації.

## Висновки

На підставі проведеного дослідження ВСР у вагітних з урахуванням рівня СТ виявлено пригнічення парасимпатичної регуляції, що приводить до зростання симпатичного впливу на ритм серця у вагітних як з високим, так і з середнім рівнем СТ порівняно з вагітними, які мають низький рівень СТ. Так, встановлено, що зі зростанням рівня СТ показники, залежні від впливу парасимпатичної ланки регуляції (SDNN, RMSSD, рNN50, TP, HF, VAP), знижуються, а залежні від симпатичної ланки регуляції (Амо, Ін, ІВР, ВПР, ПАРС) — зростають. Такі зміни вказують на порушення вегетативного гомеостазу в умовах зростання рівня тривожності, а переважання нейрогуморального впливу на регуляцію серцевого ритму може свідчити про спробу компенсувати недосконалість процесів адаптації в даного контингенту жінок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алейникова Т.В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы) / Т.В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 1 (31). — С. 17—23.
2. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 65—87.
3. Астахов В.М. Психодиагностика в репродуктивной медицине / В.М. Астахов, О.В. Бацылева, И.В. Пузь. — Винница: ООО «Нилан-ЛТД», 2016. — 380 с.
4. Дослідження психологічного стану вагітних з урахуванням психосоматичного компоненту: навчальний посібник / В.О. Потапов, В.В. Чугунов, В.Г. Сюсюка [та ін.]. — Дніпро; Запоріжжя, 2017. — 126 с.
5. Калентьева С.В. Особенности спектра медленных колебаний кардиоритма первобеременных женщин при различных состояниях плода / С.В. Калентьева, Г.А. Ушакова // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 43—45.
6. Клещенко С.А. Прогнозирование осложненной беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери / С.А. Клещенко, А.Н. Флейшман // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — № 3. — С. 52—59.
7. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. — Иваново, 2000. — 200 с.
8. Функциональное состояние организма и его адаптационная возможность у беременных с гестозом / И.В. Костенко, И.Е. Рогожина, С.И. Ведищев [и др.] // Вестник ТГУ. — 2012. — Т.17, № 5. — С. 1452—1455.
9. Яблучанский Н.И. Вариабельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко. — Харьков: КНУ, 2010. — 131 с.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043—1065.

## Сведения об авторах:

**Сюсюка Владимир Григорьевич** — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии ЗДМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.  
Статья поступила в редакцию 20.02.2017 г.

А.Ю. Лиманська, А.К. Байдер

## Преконцепційна профілактика венозного тромбоемболізму у жінок з тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):69-72; doi 10.15574/PP.2017.70.69

**Актуальність.** Тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії є важливими проблемами охорони здоров'я з потенційно тяжкими наслідками. Так, серед причин материнської смертності в Україні тромбоемболія легеневої артерії посідає 4–5-те рангове місце, а в країнах Євросоюзу, США, Канаді, Японії вона входить у першу трійку.

**Мета** — вивчити вплив препарату Латрен на агрегаційну здатність тромбоцитів на етапі преконцепційної підготовки жінок, що належать до групи ризику розвитку венозних тромбоемболій.

**Пацієнти та методи.** Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів проведено у 24 жінок із хронічною венозною недостатністю II–III ступеня, яка обумовлена варикозною хворобою нижніх кінцівок.

**Результати та висновки.** Достовірними є показники зниження адреналін- і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів більше ніж у 1,5 разу в досліджуваних жінок після лікування пентоксифіліном, що доводить комплексну дію препарату на агрегацію тромбоцитів під дією різних індукторів, що в подальшому дає змогу запобігти поліпрагмазії. Використання в комплексній прегравідарній профілактиці жінок із хронічною венозною недостатністю препарату Латрен (виробництво «Юрія-Фарм») дозволяє поліпшити реологічні властивості крові та мінімізувати ризики виникнення внутрішньосудинного тромбозу за рахунок компенсації стану тромбоцитарної ланки гемостазу під час майбутньої вагітності.

**Ключові слова:** тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, варикозна хвороба, тромбофілія, пентоксифілін, латрен, агрегація тромбоцитів.

### Preconception prophylactics of venous thromboembolism in women with thromboembolic events in history

A.Yu. Lymanska, A.K. Bayder

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

**Rationale.** Deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism are important health problems with potentially severe consequences. Thus, pulmonary embolism ranks 4–5th for the causes of maternal mortality in Ukraine, and in the European Union, the USA, Canada, Japan, it makes the top three.

**Purpose** — to study the effect of Latrenum on the platelet aggregation at the stage of preconceptional preparation of women, who belong to the risk group of venous thromboembolism.

**Materials and methods.** Investigation of platelet aggregation was performed in 24 women with chronic venous insufficiency II–III grade, which is caused by varicose veins of the lower extremities.

**Results and conclusions.** The statistically significant decrease of adrenaline- and collagen-induced platelet aggregation rates by more than 1.5 times was observed in the examined women after pentoxifylline treatment that proves the comprehensive effect of the drug on platelet aggregation under the influence of various inductors and prevents polypragmasy in future. An administration of Latrenum (manufactured by Yuria-Farm LLC) in the integrated preconceptional prevention in women with chronic venous insufficiency improves the blood rheological properties and minimizes the risk of intravascular thrombosis by means of compensation of thrombolytic component hemostasis during the future pregnancy.

**Key words:** deep vein thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, varicose vein disease, thrombophilia, pentoxifylline, Latrenum, platelet aggregation.

### Преконцепционная профилактика венозного тромбозмболізма у женщин с тромбозмболіческими осложнениями в анамнезе

А.Ю. Лиманская, А.К. Байдер

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

**Актуальность.** Тромбоз глубоких вен и тромбозмболія легочной артерии являются важной проблемой здравоохранения с потенциально тяжелыми последствиями. Так, среди причин материнской смертности в Украине тромбозмболія легочной артерии занимает 4–5-е ранговое место, а в странах Евросоюза, США, Канаде, Японии она входит в первую тройку.

**Цель** — изучить влияние препарата Латрен на агрегационную способность тромбоцитов на этапе преконцепционной подготовки женщин, относящихся к группе риска развития венозной тромбозмболіи.

**Пациенты и методы.** Исследование агрегационной способности тромбоцитов проведено у 24 женщин с хронической венозной недостаточностью II–III степени, обусловленной варикозной болезнью нижних конечностей.

**Результаты и выводы.** Достоверные показатели снижения адреналин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов более чем в 1,5 раза у исследуемых женщин после лечения пентоксифиллином, что доказывает комплексное действие препарата на агрегацию тромбоцитов под действием различных индукторов, что в дальнейшем позволяет предотвратить полипрагмазию. Использование в комплексной прегравидарной профилактике у женщин с хронической венозной недостаточностью препарата Латрен (Юрия-Фарм) позволяет улучшить реологические свойства крови и минимизировать риск возникновения внутрисосудистого тромбозобразования за счет компенсации состояния тромбоцитарного звена гемостаза во время будущей беременности.

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, тромбозмболія легочной артерии, варикозная болезнь, тромбофилия, пентоксифиллин, латрен, агрегация тромбоцитов.

### Введение

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є важливими проблемами охорони здоров'я з потенційно тяжкими наслідками. Так, серед причин материнської смертності в Україні ТЕЛА посідає 4–5-те рангове місце, а в країнах Євросоюзу, США, Канаді, Японії вона входить у першу трійку таких причин. Тому достатньо гостро стоїть проблема попе-

реджання тромбоемболічних ускладнень під час вагітності та пуерперію, в кожній країні розробляються рекомендації з тромбопрофілактики, основна увага приділяється режимам антикоагулянтної терапії, а жодні з них не містять інформації щодо регуляції тромбоцитарної ланки в преконцепційному періоді та в ранній гестації.

Гостра ТЕЛА може бути фатальною, а у віддаленому періоді, унаслідок її рецидивів,

можливе формування легеневої гіпертензії. Дуже часто ТГВ нижніх кінцівок і ТЕЛА виникають одночасно, у багатьох хворих їх перебіг безсимптомний. У 75% спостережень при ТГВ нижніх кінцівок існує прихована ТЕЛА, а у 80% хворих за наявності ТЕЛА відзначається інвалідність і/або смерть. За даними патолого-анатомічного дослідження, ТЕЛА виявляється у 7,2–16% хворих, а в 50–100 хворих на 100 тис. населення за рік саме ТЕЛА є причиною смерті. У 300 хворих на 100 тис. населення перенесений раніше венозний тромбоз є причиною утворення трофічних виразок нижніх кінцівок. Існуючі дані дають змогу стверджувати, що майже у 25% населення світу в той чи інший період життя виникає венозний тромбоемболізм (ВТЕ).

Тромбоемболія легеневої артерії є причиною смерті 2–5 жінок на кожні 1000 пологів. Вагітність — фактор ризику виникнення ТГВ, частота якого збільшується у 10 разів порівняно з таким у невагітних жінок. Найбільший ризик існує в післяродовому періоді. Під час вагітності та в післяродовому періоді поряд із загальними існують специфічні фактори ризику виникнення ВТЕ, одним з яких є варикозна хвороба вен нижніх кінцівок із розвитком хронічної венозної недостатності (ХВН) різного ступеня вираженості.

Під час вагітності основними етіологічними факторами розвитку ХВН вважаються слабкість судинної стінки, включаючи сполучну тканину і гладку мускулатуру, дисфункцію і ушкодження ендотелію вен, ушкодження венозних клапанів, порушення мікроциркуляції. Крім цього, суттєве значення має компресія нижньої порожнинної і здухвинних вен маткою, що призводить до зростання тиску у венах нижніх кінцівок. Одним із важливих етіологічних факторів є зростання концентрації прогестерону з I триместру, який стимулює дегенеративно-дистрофічні зміни колагенових і еластичних волокон, що призводить до зниження тонуусу стінок вен і розширення їх просвіту. Поряд із цим збільшення об'єму циркулюючої крові на 20–30%, уповільнення кровотоку у венах нижніх кінцівок із формуванням тромботичних мас значно збільшують навантаження на венозну систему нижніх кінцівок [2, 3, 4].

Останнім часом особлива увага приділяється вивченню системи гемостазу при ХВН. Відомо, що збільшення коагуляційного потенціалу відбувається вже в I триместрі вагітності. Саме в цей період відзначається зростання рівня фібриногену зі зниженням концентрації найважливіших проантикоагулянтів — антитромбіну

III і протеїну С. За статистикою, до 30% різних тромбоемболічних ускладнень виникає саме в I триместрі вагітності. До III триместру значно знижується фібринолітична активність крові і збільшується її в'язкість, відзначається значне зростання концентрації VII, VIII, IX, X, XII і зниження синтезу XI факторів [2].

Основну роль у порушенні стану тромбоцитарного ланки гемостазу та активації внутрішньосудинного тромбоутворення відіграють тромбоцити. Їх агрегаційна активність і чутливість до прокоагулянтів істотно впливає на стан кровообігу у великих судинах і на рівні мікроциркуляторного русла. Тромбоцитарні агрегати в мікросудинах практично не піддаються зворотному розвитку, а це призводить до погіршення капілярного кровообігу за рахунок зменшення кількості функціонуючих капілярів і збільшує радіус дифузії та подальшої активації внутрішньосудинної коагуляції.

У молодих здорових людей спонтанна агрегація тромбоцитів виявляється з невеликою частотою. Підвищення спонтанної агрегації тромбоцитів відзначається при ряді патологічних станів: атеросклерозі, пневмонії, ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, інфекційних захворюваннях, цукровому діабеті, гломерулонефриті, облітеруючому атеросклерозі нижніх кінцівок, новоутвореннях, хронічній обструктивній хворобі легень, ХВН. Останнім часом спонтанна агрегація тромбоцитів, поряд із загальновідомими факторами ризику атеротромбозу (куріння, зниження рівня холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, підвищення діастолічного артеріального тиску, гіперглікемії) виділяється як незалежний фактор ризику розвитку артеріальних і венозних тромбозів. Підставою для цього слугували результати проведеного ще в 1999 р. багатоцентрового проспективного дослідження HAPARG (Haemostaseologische Parameter als Risikofaktoren bei Gesunden: haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers), в якому взяли участь 1884 чоловіки і 989 жінок [1].

Пентоксифілін у даний час є найбільш популярним препаратом для лікування хворих із різними судинними захворюваннями і вторинними судинними синдромами, що розвиваються при багатьох інших, несудинних хворобах.

Унаслідок зниження в'язкості плазми і крові в цілому, пентоксифілін поліпшує реологічні властивості крові, передусім за рахунок скорочення концентрації фібриногену; збільшення еластичності еритроцитів і пригнічення їх агрегації; зменшення агрегації тромбоцитів.



Також пентоксифілін має протизапальні та антиоксидантні властивості. Антиоксидантний ефект пов'язаний насамперед із пригніченням активації нейтрофілів, тому що активовані нейтрофіли продукують супероксидний аніон за допомогою NADPH-оксидази. Доведено, що принаймні в деяких клінічних ситуаціях пентоксифілін знижує рівні прозапальних цитокінів у плазмі крові, таких як фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіни 1 і 6. Оскільки останній цитокін стимулює синтез фібриногену гепатоцитами, можливо, частково за рахунок цього знижується рівень фібриногену в плазмі під час лікування пентоксифіліном [3].

На українському фармацевтичному ринку одним із найбільш доступних препаратів пентоксифіліну є Латрен (пентоксифілін + рінгер лактатний, виробництва «Юрія-Фарм»). Це розчин для інфузій, в якому збалансований ізоосмолярний розчин електролітів (Рінгер-лактат) посилює дію пентоксифіліну і завдяки цьому чинить більш виражений позитивний вплив на мікроциркуляторне русло.

**Мета** роботи — вивчити вплив препарату Латрен на агрегаційну здатність тромбоцитів на етапі прекоцепційної підготовки жінок, які належать до групи ризику розвитку венозних тромбоемболій.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів проводилось у 24 жінок із ХВН II–III ступеня, що обумовлена варикозною хворобою нижніх кінцівок. У 8 жінок досліджуваної групи при дообстеженні виявлено наявність маркерів тромбофілії та антифосфоліпідного синдрому, що є обтяжливим фактором для розвитку тромбозів. З анамнезу відомо, що у 10 жінок під час попередніх вагітностей або в післяпологовому періоді спостерігалися різні тромбоемболічні ускладнення (ілеофemorальні тромбози — 2 жінки, ТЕЛА — 3 жінки, тромбози глибоких вен нижніх кінцівок — 5 жінок, серед останніх із розвитком трофічних язв — 2 жінки). Усі жінки отримували прекоцепційне лікування препаратом Латрен (виробництва «Юрія-Фарм») — 200 мл внутрішньовенно крапельно протягом 7–10 днів у складі комплексного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок, посттромбофлебітичної хвороби, трофічних язв. Лікування проводилося з метою поліпшення кровообігу в мікросудинах, поліпшення реологічних властивостей крові жінок перед настанням вагітності, що, своєю чергою, мінімізує ризику вини-

кнення тромбоемболічних ускладнень у I триместрі. Дослідження проводилося на лазерному агрегометрі BIOLA з використанням індукторів агрегації за стандартною методикою.

### Результати дослідження та їх обговорення

Виникнення і руйнування згустків крові являє собою динамічний процес, що включає взаємодію стінки пошкодженої судини, тромбоцитів, системи згортання крові, фібринолізу, кінінової системи і розвиток запальної реакції, яка здійснюється за участю великої кількості медіаторів. Поліпшення станів, пов'язаних із підвищеним згортанням крові, передбачає зниження агрегації та адгезії тромбоцитів, підвищення рівня активатора плазміногену і плазміну, підвищення рівня антитромбіну III, зниження антитрипсину і альфа-2-антиплазміну, зниження рівня фібриногену тощо. На всі вищевказані процеси впливає пентоксифілін [2, 3].

Розвиток тромбозу в серцево-судинній системі є багатофакторним процесом, при цьому важлива роль відводиться активації тромбоцитів. Найчастіше тромбоцити активуються при контакті з деендотелізованою поверхнею судин. Усе це призводить до виникнення коагуляційного каскаду з утворенням тромбів, часткової або повної оклюзії судини. Виділення ключової ролі активації тромбоцитів у процесі тромбогенезу стало підставою для клінічного використання антитромбоцитарних препаратів як для первинної, так і для вторинної профілактики тромботичних ускладнень.

Здатність тромбоцитів утворювати агрегати слугує основою формування тромбоцитарної пробки, сприяє зупинці кровотечі з дрібних судин. Процес формування тромбоцитарних агрегатів відбувається під впливом індукторів агрегації. У фізіологічних умовах найпотужнішим індуктором агрегації тромбоцитів є тромбоксан A2 (ТХА2), менш сильними — АДФ, адреналін, серотонін, гістамін, тромбін, колаген та ін. У лабораторних дослідженнях найчастіше використовується АДФ, колаген, адреналін; рідше — арахідонова кислота, тромбін та ін. Адгезія і агрегація здійснюється за допомогою глікопротеїнових рецепторів у цитоплазматичної мембрани тромбоцитів.

Дослідження агрегації без додавання індуктора, а саме спонтанна активація, оцінює агрегаційну чутливість тромбоцитів. Індукована агрегація з різними концентраціями АДФ оцінює агрегаційну активність тромбоцитів.

Таблиця

**Динаміка показника агрегаційної активності тромбоцитів у жінок у прекоцепційному періоді до та після терапії Латреном (%)**

Показник	До лікування	Після лікування	Норма
Спонтанна агрегація: Крива світлопропускання Середній розмір агрегатів	4,4±0,3 1,35	2,1±0,1* 1,20	0,83±0,5 0,94±0,24
Адреналін-індукована агрегація: Крива світлопропускання Середній розмір агрегатів	47,1±3,4 10,1	28,1±2,3* 8,6	38,9±1,3 6,9±0,8
АДФ-індукована агрегація: Крива світлопропускання Середній розмір агрегатів	49,1±2,5 10,1±2,0	25,2±1,4* 8,4±2,1	45,7±4,2 9,17±0,4
Колаген-індукована агрегація: Крива світлопропускання Середній розмір агрегатів	31,3±2,1 8,4±1,3	18,5±1,4* 5,4±2,3	20,8±0,5 6,5±2,5

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з показниками до лікування.

Індукція колагеном відображає адгезійну активність тромбоцитів.

У проведеному нами дослідженні виявлено, що під впливом пентоксифіліну (Латрен, виробництва «Юрія-Фарм») вірогідно знижується рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів (табл.).

Так, із таблиці видно, що АДФ-індукована агрегація тромбоцитів після лікування Латреном знижується майже удвічі порівняно з таким показником до лікування. Це пояснюється тим, що АДФ не тільки є одним з основних стимуляторів агрегації тромбоцитів, але й потенціює тромбоцитарно-лейкоцитарну взаємодію. При цьому утворюються тромбоцитарно-лейкоцитарні агрегати, які стимулюють розвиток локального системного запалення, а також сприяють механічно-блокуючій дії на кровообіг у мікросудинах. Тому зменшення рівня АДФ-індукованої агрега-

ції, що стабілізує функціональний стан тромбоцитів і перешкоджає звільненню всередині тромбоцитарного АДФ, обумовлює свого роду проти-запальний ефект досліджуваного препарату.

Достовірними є показники зниження адреналін- і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів більше ніж у 1,5 разу в досліджуваних жінок після лікування пентоксифіліном, що доводить комплексну дію препарату на агрегацію тромбоцитів під дією різних індукторів, що в подальшому дозволяє запобігти поліпрагмазії.

## Висновки

Комплексний вплив пентоксифіліну на агрегаційну активність кров'яних пластинок призводить до зниження рівня різної за механізмом індукції агрегації тромбоцитів і, своєю чергою, є важливим показником не лише поліпшення кровообігу в мікросудинах, але й одним із маркерів зниження ризику гострих тромбоцичних ускладнень.

Слід пам'ятати, що труднощі діагностики, частота ВТЕ та обмежені можливості надання ефективної спеціалізованої медичної допомоги (майже 50% хворих із масивною ТЕЛА помирають протягом 30 хв від моменту виникнення перших симптомів) свідчать, що найголовнішим у боротьбі з цією патологією є профілактика.

Використання в комплексній прегравідарній профілактиці жінок із хронічною венозною недостатністю препарату Латрен (пентоксифілін + рінгер лактатний, виробництва «Юрія-Фарм») дає змогу поліпшити реологічні властивості крові та мінімізувати ризики виникнення внутрішньосудинного тромбоутворення за рахунок компенсації стану тромбоцитарної ланки гемостазу під час майбутньої вагітності.

## ЛІТЕРАТУРА

- Breddin H.K. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteer? Results of the HAPARG study / H.K. Breddin, R. Lippold, M. Bittner // *Atherosclerosis*. — 1999. — № 144. — P. 211–219.
- Fernandes J. Pentoxifylline reduces proinflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease — a randomized placebocontrolled study / J. Fernandes, R. de Oliveira, R. Mamoni // *Atherosclerosis*. — 2008. — № 196 (1). — P. 434–442.
- Heinze H. A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery — a prospective randomized and controlled study / H. Heinze, C. Rosemann, C. Weber // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2007. — № 32 (1). — P. 83–89.
- Leukocytedependence of platelet adhesion in postcapillary venules / D. Cooper, J. Russell, K.D. Chitman [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. H1895–H1900.

## Сведения об авторах:

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

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

Байдер Антон Костянтинович — клинический ординатор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 4.03.2017 г.

# ЛАТРЕН®

## *Комплексний препарат з посиленою мікроциркуляторною дією*

- *Покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові<sup>1</sup>*
- *Покращення регіонарного та загального церебрального кровотоку<sup>2</sup>*

---

- *Покращення перебігу периопераційного періоду та скорочення термінів госпіталізації<sup>2, 4</sup>*
- *Раннє відновлення функціонального стану нирки<sup>4</sup>*
- *Сприяє купіруванню стійкого болювого синдрому<sup>3</sup>*

РСМОЗ України № ІА/6388/01/01 від 20.04.2012 г.

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)



А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова

## Эффективность итраконазола в прекоцепционной профилактике рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):74-78; doi 10.15574/PP.2017.70.74

**Актуальность.** Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) характеризуется симптомами вульвовагинального воспаления в присутствии различных видов *Candida*. Это вторая по распространенности причина симптомов вагинита (после бактериального вагиноза) и составляет примерно одну треть случаев вагинитов, не считается оппортунистической инфекцией, и, в отличие от трихомонадного вагинита, он не рассматривается как заболевание, передающееся половым путем. Кроме того, хронические рецидивирующие инфекции половых путей играют ведущую роль в развитии преждевременных родов. Ранняя гестация — период наибольшей уязвимости для воспалительных процессов.

**Цель исследования:** определить эффективность препарата Фунит (итраконазол) в прекоцепционной подготовке у женщин с рецидивирующим ВВК. **Материалы и методы.** Основную группу составили 36 женщин с рецидивирующим ВВК, чувствительным к итраконазолу, получавших в прекоцепционном периоде лечение Фунит (итраконазол) по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней, а затем в течение 6 менструальных циклов по 0,1 г в первый день цикла. Группу сравнения составили 34 женщины получавших симптоматическое местное лечение антимикотиком (производное имидазола) 100 мг по 1 вагинальной таблетке в течение 6 дней.

**Результаты.** После лечения в основной группе положительная динамика отмечена у 100% пациенток. По результатам исследования в 90% случаев удалось добиться клинического и лабораторного выздоровления. Пациентки отмечали значительное улучшение качества жизни. Приверженность лечению составила 97,2% в основной группе против 82,3% в группе сравнения. В группе сравнения положительная динамика отмечалась у 80%. Клинического и лабораторного выздоровления удалось добиться в 69% случаев. Через 3 месяца при контрольном исследовании у 95% пациенток основной группы и 65% группы сравнения не отмечалось клинических и лабораторных признаков возникновения рецидивов процесса, что дало возможность планировать беременность в следующем цикле. В первом триместре беременности у 93% в основной группе и у 56% группы сравнения не было клинических проявлений дрожжевого вульвагинита, что подтверждено лабораторными исследованиями.

**Выводы.** Препарат «Фунит» является высокоэффективным и безопасным средством для лечения рецидивирующего ВВК в прекоцепционном периоде.

**Ключевые слова:** дрожжевой кольпит, прекоцепционная подготовка, итраконазол, фунит, беременность.

### Efficacy of Itraconazole in Preconceptional Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

A.A. Ogorodnyk, Iu.V. Davydova

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

**Objective** — to determine the efficacy of Funit (Itraconazole) during the preconceptional preparation of women with recurrent vulvovaginal candidiasis.

**Materials and methods.** The main group consisted of 36 women with recurrent vulvovaginal candidiasis, sensitive to Itraconazole, who were administered Funit (Itraconazole) during the preconceptional period. The comparison group comprised 34 women, treated symptomatically with the local antimycotic (imidazole derivative). Groups are matched by age, social status, and living conditions. The average age was 25±4.7 years. The vulvovaginal candidiasis was diagnosed by clinical and medical history data, microscopic and culture-based microflora studies that were performed prior to therapy and in 3 and 6 months after its completion. The exclusion criterion was the sexually transmitted infections, such as trichomoniasis, gonorrhea, and chlamydia.

**Results.** Funit is considered to be a highly effective and safety medication for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis during the preconceptional period. The duration of the effect during the control follow-up study in 3 months on completing of therapy made up 95%. The drug is well tolerated and does not cause adverse reactions in women.

**Conclusions.** Due to high anti-relapse action, Funit can be recommended as a part of complex preconceptional preparation.

**Key words:** preconceptional preparation, recurrent vulvovaginal candidiasis, Itraconazole.

### Ефективність ітраконазолу в прекоцепційній профілактиці рецидивуючого вульвовагінального кандидозу

А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

**Актуальність.** Кандидоз (ВВК) характеризується симптомами вульвовагінального запалення в присутності різних видів *Candida*. Це друга за поширеністю причина симптомів вагініту (після бактеріального вагінозу) і становить приблизно одну третину випадків вагінітів, не вважається оппортуністичною інфекцією і, на відміну від трихомонадного вагініту, не розглядається як захворювання, що передається статевим шляхом. Крім того, хронічні рецидивуючі інфекції статевих шляхів відіграють провідну роль у розвитку передчасних пологів. Рання гестація — період найбільшої вразливості для запальних процесів.

**Мета дослідження:** визначити ефективність препарату Фуніт (ітраконазол) в прекоцепційній підготовці у жінок з рецидивуючим ВВК.

**Матеріали та методи.** Основну групу склали 36 жінок з рецидивуючим ВВК, чутливим до ітраконазолу, які отримували в прекоцепційному періоді лікування Фуніт (ітраконазол) по 0,1 г 2 рази на добу протягом 7 днів, а потім протягом 6 менструальних циклів по 0,1 г у перший день циклу. Групу порівняння склали 34 жінки, що отримували симптоматичне місцеве лікування антимікотиком (похідне імідазолу) 100 мг по 1 вагінальній таблетці протягом 6 днів.

**Результати.** Після лікування в основній групі позитивна динаміка відзначена у 100% пацієнток. За результатами обстеження в 90% випадків вдалося домогтися клінічного і лабораторного одужання. Пацієнтки відзначали значне поліпшення якості життя. Прихильність до лікування складала 97,2% в основній групі проти 82,3% у групі порівняння. У групі порівняння позитивна динаміка відзначалася у 80% пацієнток. Клінічного та лабораторного одужання вдалося досягнути в 69% випадків. Через 3 місяці при контрольному дослідженні у 95% пацієнток основної групи та 65% групи порівняння не відзначалося клінічних та лабораторних ознак виникнення рецидивів процесу, що дало можливість планувати вагітність в наступному циклі. У першому триместрі вагітності у 93% в основній групі і у 56% групи порівняння не було клінічних проявів дріжджового вульвовагініту, що підтверджено лабораторними дослідженнями.

**Висновки.** Препарат «Фуніт» є високоефективним і безпечним засобом для лікування рецидивуючого ВВК у прекоцепційному періоді.

**Ключові слова:** дріжджовий кольпіт, прекоцепційна підготовка, ітраконазол, Фуніт, вагітність.

## Введение

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) характеризуется симптомами вульвовагинального воспаления в присутствии различных видов *Candida*. Это вторая по распространенности причина симптомов вагинита (после бактериального вагиноза). Она составляет примерно одну треть случаев вагинитов, не считается оппортунистической инфекцией и, в отличие от трихомонадного вагинита, не рассматривается как заболевание, передающееся половым путем [4, 6].

При рецидивирующем ВВК необходимо четко установить возбудителя, проводить наблюдение за пациенткой, выявить и лечить любые другие состояния, которые могут повлиять на успех выбранного метода терапии.

Особое внимание следует уделить сохранению естественной защиты влагалища: *Lactobacillus*, интактные эпителиальные клетки и уровень эстрогенов. Лактобациллы прикрепляются к пораженной эпителиальной клетке влагалища, в течение 4 часов агрегируют *Candida albicans* (эффект «клещи»), начинают продуцировать молочную кислоту и перекись водорода, разрушая клетки дрожжевого грибка. Кроме того, из продуктов деятельности лактобацилл удалось выделить вещества, сходные по действию с антимикотиками (циклические дипептиды, пироглютаминовая кислота), а также бактериоцины [4, 7].

Учитывая результаты данных исследований, при лечении рецидивирующего ВВК целесообразно проводить терапию пероральными антимикотиками, для того чтобы позволить активизироваться естественной защите биоценоза влагалища. Кроме того, *Candida glabrata* резистентна к пероральному приему флуконазола [2, 4].

Различные виды *Candida* могут быть идентифицированы в нижнем отделе половых путей у 10–20% здоровых женщин в репродуктивной возрастной группе, у 6–7% женщин в менопаузе и у 3–6% девочек в препубертатном периоде [2, 3]. Вульвовагинальный кандидоз является одним из самых распространенных форм вагинитов среди женщин детородного возраста, этиология которого до сих пор остается до конца не ясной. Около 13 млн случаев ВВК зафиксированы по данным, полученным из 10 млн гинекологических кабинетов в США, при этом частота заболеваемости с каждым годом увеличивается [1, 4, 7].

Одной из причин возникновения ВВК на сегодняшний день является широкое приме-

нение антибиотиков (АБ). Но, к сожалению, сегодня недостаточно исследований, подтверждающих данный факт, большинство из них носят ретроспективный характер, не содержат группы сравнения и ограничены в определении микологических культур [6, 9].

Результаты, полученные в различных проспективных исследованиях, достаточно противоречивы. Например, в одних исследованиях получены надежные доказательства ассоциации между приемом АБ и возникновением симптомов ВВК, в других такая связь не выявлена [6]. Так, результатом исследования, проведенного среди 250 беременных женщин, выявлены небольшие риски, связанные с приемом АБ.

К факторам риска развития ВВК, кроме приема АБ, относится беременность, ВВК в анамнезе, прием оральных контрацептивов, гормонзаместительной терапии, сахарный диабет, иммунодефицитные заболевания [1, 2, 4, 8].

Следует отметить, что наличие ВВК несет в себе риски развития таких осложнений беременности, как преждевременные роды, повышение вероятности преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, рождения маловесных детей и новорожденных с инфекционными поражениями глаз и легких.

Хронические рецидивирующие инфекции половых путей играют ведущую роль в развитии преждевременных родов. Ранняя гестация — период наибольшей уязвимости для воспалительных процессов [4, 6]. Микроорганизмы, обнаруженные в половых путях до преждевременного излития околоплодных вод, как правило, характеризуются низкой вирулентностью, что, вероятно, связано как с хроническим течением инфекционного процесса, так и с частым отсутствием явных клинических признаков инфекции [4, 6].

Беременность увеличивает частоту вагинальной колонизации *Candida* [1, 4]. Это считается следствием повышенного уровня циркулирующих эстрогенов и отложения гликогена во влагалище во время беременности [5]. Колонизация *Candida* может нарушить нормальную флору влагалища, вследствие чего наблюдается уменьшение количества лактобактерий и увеличение провоспалительных микроорганизмов [5, 9].

В исследованиях, основанных на популяционных данных, полученных венгерскими авторами, показано, что терапия кандидоза во время беременности локальными антимикотиками коррелирует с уменьшением распространенности преждевременных родов на 34–64% [1, 4]. Напротив, в двух когортных исследова-

ниях не обнаружена достоверная связь между преждевременными родами и умеренным / обширным ростом *Candida* у женщин в сроке беременности 22–30 недель [6, 9].

В исследованиях на животных моделях установлено, что применение высокодозового флуконазола связано с возникновением черепно-лицевых мальформаций. По результатам датской когорты беременных, пациентки, получающие даже низкие дозы флуконазола, имеют на 48% больший риск спонтанного аборта, чем те, кто не подвергался воздействию флуконазола. Это исследование побудило FDA опубликовать предупреждение о безопасности при назначении перорального флуконазола во время беременности [4, 6].

Таким образом, лечение кандидоза в прекоцепционном периоде является важным механизмом снижения перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных.

Вульвовагинальный кандидоз обычно вызван *Candida albicans*, но иногда и другими видами *Candida sp.* или дрожжей. Типичные симптомы ВВК включают зуд, дискомфорт во влагалище, диспареунию, наружную дизурию и аномальные выделения из влагалища. Ни один из этих симптомов не является специфическим для ВВК. По статистическим данным, у 75% женщин репродуктивного возраста отмечается, по крайней мере, один эпизод ВВК, а у 40–45% — два или более эпизода. На основании клинических проявлений, результатов микробиологического исследования и ответа на терапию, ВВК классифицируется как неосложненный или осложненный (табл. 1). Примерно у 10–20% имеет место осложненный ВВК, требующий специальных диагностических и терапевтических мероприятий.

Диагноз кандидозный вагинит ставят на основании клинической картины, включающей наличие дизурии и вульварного зуда,

Таблица 1

**Классификация вульвовагинального кандидоза**

Неосложненный ВВК	Осложненный ВВК
• Спорадический или нечастый ВВК	• Рецидивирующий ВВК
• Проявления легкой умеренной степени	• Тяжелый ВВК
• Вызван скорее всего <i>Candida albicans</i>	• Вызван не <i>Candida albicans</i>
• У женщин с нескомпроментированной иммунной системой	• У женщин с сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями (ВИЧ), а также получающих иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды)

боли, отечности и покраснения. Симптомы включают вульварный отек, трещины, экскориации и густые творожные вагинальные выделения. Подтверждением диагноза является микроскопическое исследование выделений:

1) мокрый препарат (солевой раствор, 10% КОН) или окраска по Граму, в котором обнаруживаются почкующиеся дрожжи, гифы или псевдогифы;

2) полученный культуральным методом или другими тест-системами положительный результат на дрожжевые грибы.

При кандидозном вагините не изменяется рН влагалища (<4,5). Использование 10% КОН в мокрых препаратах улучшает визуализацию дрожжей и мицелия, разрушая клеточный материал, который может заслонить дрожжи или псевдогифы. Исследование мокрого мазка с препаратом КОН должно проводиться для всех женщин с симптомами или признаками ВВК, и при получении положительного результата следует назначить лечение.

Для пациентов, у которых получены отрицательные результаты в мокрых мазках, но есть клиника или симптомы ВВК, следует назначить культуральное выделение *Candida*. Если по каким-то причинам культуральное исследование недоступно, возможно эмпирическое лечение.

Идентификация *Candida* культуральным методом при отсутствии симптомов и/или клинических симптомов не является показанием к лечению, так как приблизительно у 10–20% женщин имеет место носительство *Candida sp.* и других видов дрожжевого грибка во влагалище.

Дифференциальная диагностика кандидоза проводится с трихомонозом, бактериальным вагинозом (табл. 2).

Диагноз кандидозный вагинит ставят на основании клинической картины, включающей наличие дизурии и вульварного зуда, боли, отечности и покраснения. Симптомы включают вульварный отек, трещины, экскориации и густые творожные вагинальные выделения. Подтверждением диагноза является микроскопическое исследование выделений:

1) мокрый препарат (солевой раствор, 10% КОН) или окраска по Граму, в котором обнаруживаются почкующиеся дрожжи, гифы или псевдогифы;

2) полученный культуральным методом или другими тест-системами положительный результат на дрожжевые грибы.

Таблица 2

## Дифференциальная диагностика вульвовагинального кандидоза

Клинические проявления		Бактериальный вагиноз	Трихомоноз	Вагинальный кандидоз
Симптомы	Запах	+	+/-	—
	Выделения	Гомогенные, серые, тонким слоем	Зелено-желтые	Белые, творожистые
	Раздражение вульвы	+/-	+	+
	Диспареуния	—	+	—
Проявления	Покраснения вульвы	—	+/-	+/-
	Наличие пузырьков в вагинальном содержимом	+	+/-	—
	Цервицит	—	+/-	—
Микроскопия	<i>Исследование мокрого мазка</i>			
	Обнаружение ключевых клеток	+	—	—
	Обнаружение простейших	—	+	—
	<i>КОН-тест</i>			
	Обнаружение спор	—	—	+
	Тест-запах	+	+/-	—
	pH	>4,5	>4,5	<4,5

При кандидозном вагините не изменяется pH влагалища (<4,5). Использование 10% КОН в мокрых препаратах улучшает визуализацию дрожжей и мицелия, разрушая клеточный материал, который может заслонить дрожжи или псевдогифы. Исследование мокрого мазка с препаратом КОН должно проводиться для всех женщин с симптомами или признаками ВВК, и при получении положительного результата следует назначить лечение.

Для пациентов, у которых получены отрицательные результаты в мокрых мазках, но есть клиника или симптомы ВВК, следует назначить культуральное выделение *Candida*. Если по каким-то причинам культуральное исследование недоступно, возможно эмпирическое лечение.

Идентификация *Candida* культуральным методом при отсутствии симптомов и/или клинических симптомов не является показанием к лечению, так как приблизительно у 10–20% женщин имеет место носительство *Candida sp.* и других видов дрожжевого грибка во влагалище.

Дифференциальная диагностика кандидоза проводится с трихомонозом, бактериальным вагинозом (табл. 2).

Осложненные дрожжевые инфекции, рецидивирующие инфекции возникают у пациенток с ослабленным иммунитетом и требуют расширенного дозирования местной терапии или повторного приема пероральных препаратов, у беременных лечение рецидивирующего и осложненного ВВК также требует изменения подходов. Если у пациентки имеет место 4 и более эпизодов ВВК в год, необходимо более тщательно изучить факторы риска. Женщинам

рекомендуется устранить все контактные раздражители, спринцевание и употребление продуктов, содержащих аллергены. После лечения проводится контроль излеченности, чтобы обеспечить эрадикацию. При рецидивирующем ВВК терапия назначается в соответствии с чувствительностью к антимикотикам, при этом в случае приема флуконазола, кетоконазола, итраконазола проводится контроль уровня печеночных ферментов [1, 5].

**Цель** работы — определить эффективность препарата Фунит (итраконазол) в прекоцепционной подготовке женщин с рецидивирующим ВВК.

**Материалы и методы исследования**

Основную группу составили 36 женщин с рецидивирующим ВВК, чувствительных к итраконазолу, получавших в прекоцепционном периоде лечение Фунит (итраконазол) по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней, а затем в течение 6 менструальных циклов по 0,1 г в первый день цикла. Группу сравнения составили 34 женщины, получавшие симптоматическое местное лечение антимикотиком (производное имидазола) 100 мг по 1 вагинальной таблетке в течение 6 дней.

Группы сопоставимы по возрасту, социальному статусу и условиям проживания. Средний возраст составил 25±4,7 года.

При диагностике ВВК использовались клинико-anamnestические данные, проводились микроскопические и культуральные исследования микрофлоры до лечения и через 3 и 6 месяцев после него.

Критерием исключения служило наличие заболеваний, передающихся половым путем, таких как трихомониаз, гонорея, хламидиоз.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено, что в клинической картине ведущей жалобой было появление зуда с определенной периодичностью (2–4 раза в год), связанное с различными неблагоприятными воздействиями внешних факторов на организм пациентки (стресс, переохлаждение, острые респираторные вирусные инфекции и т.д.), которые отмечено у 56 (80%) женщин из обеих групп исследования. Следующим было появление большого объема творожистых выделений, которое выявлено у 57 (82,2%) пациенток. Диспареуния обнаружена у 64,3% женщин, дизурические расстройства — у 20%.

Все пациентки обращались к врачу в течение  $3 \pm 1,2$  дня от возникновения первых симптомов.

При микроскопическом исследовании мазков методом окрашивания по Граму у 67 (95,7%) пациенток диагностирован воспалительный тип мазка. В 96% случаев обнаружены дрожжи и споры *Candida albicans*. В 4% случаев выявлен *Microsporium spp.*, *Aspergillus spp.* При культуральном исследовании в 100% получен рост грибковой флоры в  $10^{5-7}$  степени роста.

В первой группе женщин через 1 неделю и через 1 месяц от начала лечения проведен контроль уровня билирубина, печеночных ферментов, ни у одной женщины не выявлены отклонения от нормы.

После лечения в первой группе пациенток положительная динамика отмечена

у 100% пациенток. По результатам обследования, в 90% случаев обнаружено клиническое и лабораторное выздоровление. Пациентки отмечали значительное улучшение качества жизни. Приверженность лечению составила 97,2% в первой группе против 82,3% во второй группе.

Во второй группе пациенток положительная динамика отмечена у 80%. Клиническое и лабораторное выздоровление выявлено в 69% случаев.

Через 3 месяца при контрольном исследовании у 95% пациенток первой группы и 65% второй группы не отмечены клинические и лабораторные признаки возникновения рецидивов процесса, что позволило планировать беременность в следующем цикле.

В первом триместре беременности у 93% в первой группе и у 56% второй группы не выявлены клинические проявления дрожжевого вульвовагинита, что подтверждено лабораторными исследованиями.

### Выводы

Препарат Фунит является высокоэффективным и безопасным средством для лечения рецидивирующего ВVK в прекоцепционном периоде, продолжительность эффекта при контрольных исследованиях через 3 месяца от окончания терапии составляет 95%.

Препарат хорошо переносится и не вызывает негативных реакций у пациенток.

За счет высокого антирецидивного действия препарат Фунит может быть рекомендован в составе комплексной прегравидарной подготовки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Azole resistant *Candida glabrata* vulvovaginitis treated with boric acid / V. Savini, C. Catavitello, A. Bianco [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol. 147 (1). — P. 112.
2. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis / D. Marchaim, L. Lemanek, S. Bheemreddy [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 120 (6). — P. 1407–1414.
3. Gelber S. Update on vulvovaginal candidiasis / S. Gelber, P. Nyirjesy // The Female Patient. — 2005. — Vol. 30. — P. 36–46.
4. Guidelines for the treatment of candidiasis / P.G. Pappas, J.H. Rex, J.D. Sobel [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38 (2). — P. 161–189. — Epub. 2003 Dec. 19.
5. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis / J.D. Sobel, H.C. Wiesenfeld, M. Martens [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351 (9). — P. 876–883.
6. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study / M. Norgaard, L. Pedersen, M. Gislum [et al.] // J. Antimicrob Chemother. — 2008. — Vol. 62 (1). — P. 172–176. — Epub. 2008 Apr. 9.
7. Mendling W. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society / W. Mendling, J. Brasch // Mycoses. — 2012. — Vol. 55 (3). — P. 1–13.
8. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis / S. Jankovice, D. Bojovice, D. Vukadinovice [et al.] // Vojnosanit. Pregl. — 2010. — Vol. 67 (10). — P. 819–824.
9. Xu J. Antibiotic-associated vulvovaginal Candidiasis / J. Xu, J.D. Sobel // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2003. — Vol. 5. — P. 481–487.

### Сведения об авторах:

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

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

Статья поступила в редакцию 24.02.2017 г.



# Фуніт



*Легка перемога  
над грибком<sup>1</sup>*



**Висока якість доведена сертифікатом біоеквівалентності  
та захищена голограмним стікером<sup>2</sup>**



Інформація для фахівців медицини та фармації, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні реакції, міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція із застосування препарату Фуніт. Склад: ітраконазол 100 мг. Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Показання: мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками. Схема терапії: 2 капсули (200 мг) 2 рази на добу. Побічні ефекти: диспепсія, нудота, біль в області живота, запор і ін. Р. с. МОЗ України №UA/5014/01/01.

Література: 1. Мається на увазі широкий спектр дії. Інструкція для медичного застосування препарату Фуніт. 2. Open, randomised, single oral dose, 2-period, crossover trial to assess the bioequivalence of itraconazole 100 mg micropellet capsules and Sporanox 100 mg capsules in 24 healthy volunteers, 2006.

Представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, вул.Автозаводська, 2, тел.: (044) 5862064, факс: (044) 5862065, www.nobel.com.ua.

УДК 616-073.4-8:618.36:616-007.17

Н.К. Волик

## Ехографічний моніторинг мезенхімальної дисплазії плаценти

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):80-83; doi 10.15574/PP.2017.70.80

Плацентарна мезенхімальна дисплазія (ПМД) є рідкісною доброякісною судинною аномалією плаценти з ехографічною картиною, подібною до міхурового занеску, у вигляді плацентомегалії з множинними кістозними порожнинами. Наведений випадок ПМД, діагностований у другому триместрі, з нормальним результатом вагітності; показано динаміку ехографічної картини протягом вагітності; обговорено диференційно-діагностичний ряд і прогноз вагітності. При проведенні диференціального діагнозу кістозних змін у плаценті, виявлених при УЗД, слід пам'ятати про рідкісну патологію — ПМД, за відсутності високошвидкісних сигналів кровотоку всередині зони ураження і при нормально сформованому плоді.

**Ключові слова:** ультразвукова діагностика, доплерографія, плацентарна мезенхімальна дисплазія, диференціальна діагностика.

### Echographic monitoring of placental mesenchymal dysplasia

N.K. Volyk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Placental mesenchymal dysplasia (PMD) is a rare benign vascular anomaly of placenta, with an echographic pattern similar to a hydatidiform mole in the form of a placentomegaly with multiple cystic lesions. The case of diagnosed PMD in the second trimester with a normal pregnancy outcome is reported. The dynamics of the echographic pattern during pregnancy is presented, and the differential-diagnostic series and prognosis of pregnancy are discussed. When making a differential diagnosis of cystic changes in the placenta detected with ultrasound, the physician should remember about a rare pathology as placental mesenchymal dysplasia, which featured the absence of high-speed signals of blood flow inside the affected area and a normally appearing fetus.

**Key words:** ultrasonography, Doppler ultrasound, placental mesenchymal dysplasia, differential diagnosis

### Эхографический мониторинг мезенхимальной дисплазии плаценты

Н.К. Волик

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

Плацентарная мезенхимальная дисплазия (ПМД) является редкой доброкачественной сосудистой аномалией плаценты с эхографической картиной, сходной с пузырьным заносом, в виде плацентомегалии с множественными кистозными полостями. Представлен случай ПМД, диагностированный во втором триместре, с нормальным исходом беременности; приведена динамика эхографической картины на протяжении беременности; обсужден дифференциально-диагностический ряд и прогноз беременности. При проведении дифференциального диагноза кистозных изменений в плаценте, выявленных при УЗИ, следует помнить о редкой патологии — ПМД, при отсутствии высокоскоростных сигналов кровотока внутри зоны поражения и нормально сформированном плоде.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, доплерография, плацентарная мезенхимальная дисплазия, дифференциальная диагностика.

### Вступ

Плацентарна мезенхімальна дисплазія (ПМД), або мезенхімальна стовбурова ворсинчаста гіперплазія, — порівняно недавно визнана рідкісна плацентарна судинна аномалія, що ехографічно характеризується плацентомегалією та множинними гроноподібними кістозними порожнинами, які нагадують міхуровий занесок. Плацентарна мезенхімальна дисплазія була вперше описана Moscoco та співавт. [3] у 1991 р. як гіперплазія стовбурових ворсин у двох випадках з підвищеними рівнями плазмового  $\alpha$ -фетопротеїну і збільшеними плацентами з ехографічними характеристиками, що вказують на частковий міхуровий занесок. На плодовій поверхні плаценти були аневризматично розширені судини, а в субхоріальній ділянці були присутні розширені стовбурові ворсини, заповнені прозорим драглистим матеріалом. Гістологічно, однак, ці плаценти відрізняються від часткового міхурового занеску відсутністю трофобластич-

ної проліферації. За результатами вихідного пошуку, виконаного в систематичному огляді 2013 р. [8], у літературі зареєстровано 212 повідомлень, що стосуються ПМД.

**Мета** — представити ехосеміотику плацентарної мезенхімальної дисплазії, обговорити диференційно-діагностичний ряд і прогноз вагітності.

### Матеріали і методи дослідження

Представлений випадок ПМД, діагностований у другому триместрі, з нормальним результатом вагітності.

### Результати дослідження та їх обговорення

Наводимо клінічний випадок. 33-х річна вагітна була скерована на консультативне УЗД в 19 тижнів вагітності у зв'язку з підозрою на велику хоріангіому плаценти. Теперішня вагітність друга, перша закінчилася народженням здорової дитини. Клінічний перебіг цієї вагітності без особливостей.

Диференціально-діагностичні ознаки патології посліду

Патологія плаценти	Ознаки					
	УЗД плаценти		Ехоанатомія плода	Біохімічні тести		Ризик акушерських ускладнень
	В-режим	КДК, спектральний доплер		β-ХГЛ	АФП	
Плацентарна мезенхімальна дисплазія	Інтраплацентарно численні гіпо- та анехогенні ділянки, незмінні ділянки плаценти, потовщення плаценти, варикозні зміни субхоріальних судин	Відсутність або поодинокі судинні локуси, низькошвидкісний венозний спектр	норма, с-м Беквіта—Відемана	м.б. помірно підвищений	переважно підвищений	невизначений
Повний міхуровий занесок при двійні	2 плідні яйця: 1 — ехогенна маса з численними кістозними порожнинами, 2 — не змінена плацента	Численні судинні локуси, низькорезистивний високошвидкісний артеріальний спектр	1 — відсутність плода, 2 — норма	завжди підвищений	не змінений	високий
Частковий міхуровий занесок	Потовщення плаценти, нерівномірно розподілені кістозні порожнини	Численні судинні локуси, низькорезистивний високошвидкісний артеріальний спектр	Завмерлий плід, вади розвитку, триплодія	завжди підвищений	не змінений	високий
Хоріоангіома	Об'ємне утворення в плодовій частині плаценти з чіткими межами, гіпоехогенне, гетерогенне	Численні судинні локуси, велика живляча судина із спектром кровотоку плодового походження	норма	не змінений	не змінений	підвищений при великих розмірах
Субхоріальна гематома	Об'ємне утворення в плодовій частині плаценти з чіткими межами, гіпоехогенне, гетерогенне	Відсутність судинних локусів	норма	не змінений	не змінений	високий при великих розмірах
Аневризматична дилатація субхоріальних судин	Потовщення плаценти, відсутність кістозних змін, субхоріально численні звивисті трубчасті структури	Колірне забарвлення трубчастих структур, низькошвидкісний венозний, артеріальний спектр	норма	не змінений	не змінений	високий
Субамніотична кіста	Тонкостінне анехогенне однокамерне утворення в плодовій частині плаценти	Відсутність колірною забарвлення	норма	не змінений	не змінений	низький



Рис.1. Ехограма плаценти в 19 тижнів: 1 — ПМД у вигляді утворення «комірчастої» будови з численними кістозними ділянками; 2 — незмінена плацента

При УЗД розміри та анатомія плода відповідали терміну вагітності. Плацента розташовувалася на задній стінці матки. Інтраплацентарно визначалась велика ділянка кістозно зміненої плаценти, яка випиналася в амніотичну порожнину, розмірами 80x60 міліметрів. Змінена ділянка паренхіми плаценти була представлена множинними кістозними порожнинами, що нагадують «бджолині соти», приблизно однакових розмірів, дифузно розташованими на всьому протязі від хоріальної до базальної пластини. Зона ураження мала чітке відмежування від нормально сформованої плацентарної тканини (рис.1).

На відміну від хоріоангіоми, у режимах КДК в зоні ураження визначалися поодинокі низькошвидкісні венозні судинні сигнали. Були від-



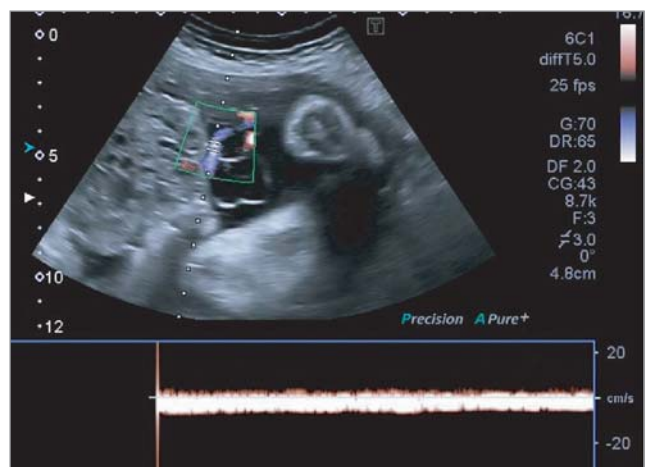
**Рис.2.** Ехограма плаценти в 19 тижнів. Режим КДК: поодинокі судинні локуси в ділянці ураження



**Рис.4.** Ехограма плаценти в 33 тижні: 1 — ділянка ПМД; \* — варикозно розширені судини



**Рис.3.** Ехограма плаценти в 28 тижнів: 1 — ПМД; 2 — незмінена плацента



**Рис.5.** Ехограма плаценти в 33 тижні. Режим КДК зі спектральним аналізом: венозний спектр кровотоку в ділянках варикозного розширення судин

сутні особливості колірного картування судин базальної і хоріальної пластин (рис.2).

Пуповина прикріплювалася поблизу зони ураження. Решта плаценти мала звичайне ехографічне зображення. Біохімічні показники, у т.ч. рівні АФП і ХГЛ, були нормальними. У динаміці спостереження в терміні 24 і 28 тижнів описана ділянка не змінювалась (рис. 3), зростання плода відповідало терміну вагітності.

У 33 тижні вперше відзначені ділянки варикозного розширення судин хоріальної пластини з венозним спектром кровотоку (рис. 4,5).

Останнє УЗД виконано в терміні 35 тижнів. Результати мультіваскулярного доплерівського моніторингу не виявляли відхилень у гемодинаміці фетоплацентарного комплексу протягом усього періоду спостереження. У зв'язку з варикозно розширеними судинами і близьким розташуванням місця прикріплення пуповини було прийнято рішення на користь

планового кесаревого розтину, виконаного на 40-му тижні. Народилася доношена дівчинка масою 3560 г та зростом 53 сантиметри. Оцінка за Апгар 8–9 балів. Макроскопічно: плацента збільшена, з варикозним розширенням вен хоріальної пластини, у плацентарній паренхімі визначалася зона множинних дрібнокістозних порожнин. Мікроскопічно: серед нормальної плацентарної тканини виявляються поля, що складаються зі збільшених стовбурових ворсин з ознаками набряку, судинами з потовщеною стінкою, хорангіоматозні зміни ворсин. Проліферація трофобласта і трофобластичні вclusions, патогномонічні для часткового міхурового занеску, були відсутні.

Прогноз результату вагітності у жінок з ПМД, за даними літератури, невизначений. За результатами систематичного огляду літератури [8], найбільш частим ускладненням вагітності при ПМД є ЗРП (33%), швидше за все пов'язана із шунтуванням крові плода в судин-

ні мальформації або тромбозом кровонесних судин стовбурових ворсин, що призводить до гіперфузії та гіпоксії. Також відзначена висока частота передчасних пологів (52%). Материнські ускладнення зустрічаються рідко (9%) і навряд чи мають прямий зв'язок з ПМД. Мабуть, результат вагітності швидше визначається відносним розміром і зростанням функціонально повноцінної плаценти, а не наявністю ПМД. У зв'язку з цим доцільним є динамічний мультіваскулярний доплерівський моніторинг функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Досить часто ПМД поєднується із синдромом Беквіта—Відемана (19%), неонатальними пухлинами печінки (17%) і, отже, необхідна ретельна оцінка анатомічних структур плода для виключення фетальних аномалій. У сумнівних випадках показана інвазивна пренатальна діагностика.

При лабораторних дослідженнях найбільш поширеним відхиленням є підвищення рівня плазмового  $\alpha$ -фетопротейну (70%), який, як вважають, має ембріональне походження. Передбачається, що збільшення площі поверхні переносу через плацентомегалію і кількості судин може призвести до збільшення транспорту  $\alpha$ -фетопротейну в материнський кровотік [3]. На відміну від міхурового занеску, рівень  $\beta$ -ХГЛ нормальний або незначно збільшується,

але незабаром після пологів повертається до нормального [4,6].

Диференціальну діагностику ПМД передусім слід проводити з частковим міхуровим занеском [5,6], повним міхуровим занеском при біхоріальній двійні з нормальним другим плодом [10], оскільки потовщена плацента з множинними анехогенними порожнинами є класичними ехографічними знахідками як ПМД, так і гестаційної трофобластичної хвороби. При фокальному ураженні (як у наведеному випадку) ПМД може знадобитися диференціальна діагностика з хоріангіомою, субхоріальною гематомою, плацентарною кістою, ідіопатичною аневризматичною дилатацією субхоріальних судин (табл.) [7,9].

### Висновки

При проведенні диференціального діагнозу кістозних змін у плаценті, виявлених при УЗД, слід пам'ятати про рідкісну патологію — ПМД, при відсутності високошвидкісних сигналів кровотоку всередині ураження та нормально сформованому плоді. Необхідна ретельна оцінка анатомії плода, динаміки росту плода і функціонального стану фетоплацентарного комплексу для раннього виявлення ускладнень і запобігання непотрібному перериванню вагітності або достроковому розродженню.

### ЛІТЕРАТУРА

- Chen C.P. Syndromes and disorders associated with omphalocele (I): Beckwith-Wiedemann syndrome / C.P. Chen // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol.46, №2. — P.96—102.
- Maher E.R. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited / E.R. Maher, W. Reik // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol.105, №3. — P.247—252.
- Moscato G. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia: new clinico-pathological entity? / G. Moscato, E. Jauniaux, J. Huston // Pathol. Res. Pract. — 1991. — №187. — P.324—8.
- Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy / M.C. Cohen, K.C. Roper, N.J. Sebire [et al.] // Prenat. Diagn. — 2005. — Vol.25, №3. — P.187—192.
- Placental mesenchymal dysplasia initially diagnosed as partial mole / H. Matsui, Y. Iitsuka, K. Yamazawa [et al.] // Pathol. Int. — 2003. — №53. — P.810—3.
- Pseudo-partial moles: placental stem vessel hydrops and the association with Beckwith-Wiedemann syndrome and complete moles / F.J. Paradinas, N.J. Sebire, R.A. Fisher [et al.] // Histopathology. — 2001. — №39. — P.447—54.
- Reinhart R.D. Focal aneurysmal dilatation of subchorionic vessels simulating chorioangioma / R.D. Reinhart, W.A. Wells, R.D. Harris // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1999. — №13. — P.147—149.
- Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome / U.A. Nayeri, A.B. West, H.K. Grosseta [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — №41. — P.366—374.
- Unusual markedly-dilated chorionic vessels with placentomegaly / Y. Kaido, A. Kikuchi, T. Kanazugi [et al.] // SpringerPlus. — 2014. — №3. — P.146.
- Wee L. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy / L. Wee, E. Jauniaux // Prenat Diagn. — 2005. — №25. — P.772—6.

### Сведения об авторах:

**Волик Нелла Кузьминична** — доц. каф. лучевой диагностики НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.  
Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.

УДК 618.36:618.17:616.4/-071.1

Т.Д. Задорожна, Л.Є. Туманова,  
О.В. Коломієць, С.М. Килихевич, Г.Г. Стратійчук

## Патоморфологічні особливості плацент у роділь з ендокринною неплідністю в анамнезі

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):84-90; doi 10.15574/PP.2017.70.84

**Мета** — провести морфологічний та морфометричний аналіз ворсинчастих і хоріальних структур плацент у жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі, що є важливим для уточнення патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь роділлі (n=34) з ендокринною неплідністю в анамнезі, яким надавалась допомога у 2015–2016 рр. на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Вивчення структурно-функціональних особливостей плаценти включало органо-метричний, макроскопічний, загальногістологічний методи. Для вирішення поставлених у роботі завдань проводилося дослідження 34 плацент роділь з ендокринною неплідністю в анамнезі, із них 28 плацент із гіперандрогенією становили 1-шу групу; 6 плацент із гіперпролактинемією — 2-гу; 10 плацент жінок, які завагітніли самостійно, — 3-тю (контрольну) групу. Порівняно з контрольною групою отримані морфологічні дані свідчать про наявність плацентарної дисфункції в жінок 1-ї та 2-ї груп.

**Результати.** Значні порушення кровообігу виявлялися у ворсинках усіх калібрів синцитіотрофобласту в обох основних групах (1-ї та 2-ї). У 1-ї групі зміни носили дифузний характер в усіх структурах як материнської, так і плодової поверхні. Найбільші зміни спостерігалися в плацентах зі зменшеною масою: збільшення кількості інфарктів, фіброз ворсинчастого хоріону та розлади кровообігу. У 2-ї групі відмічалася локалізація патологічних змін більше в децидуальній оболонці: деструктивні зміни, апоптоз та некроз у структурних клітинах і стромі децидуальної оболонки. У ворсинах хоріону 2-ї групи, особливо в термінальних, спостерігалася збільшення фіброзу стромі до 90%.

**Висновки.** На підставі проведеного морфологічного та морфометричного аналізу плацент роділь із гіперандрогенією та гіперпролактинемією до вагітності виявлено важливі особливості розвитку плацентарної дисфункції. Остання, як відомо, є основною причиною антенатальних порушень розвитку та дистресу плода. Цікаво те, що в жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі патологічні зміни у ворсинчастих і хоріальних структурах відграють провідну роль у порушенні ендокринної функції плаценти, зокрема, продукції синтезу хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену та ін.

**Ключові слова:** морфологія та морфометрія плаценти, вагітність, ендокринна неплідність в анамнезі.

## Placental Pathomorphological Peculiarities in Parturient Women with the History of Endocrine Infertility

T.D. Zadorozhna, L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets, S.M. Kylyhevych, H.H. Stratiychuk

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

**Objective** — to conduct a morphological and morphometric analysis of the placental villous and chorionic structures in parturient women with the history of endocrine infertility, which is important for clarifying the pathogenetic mechanisms of placental dysfunction development.

**Materials and methods.** The study comprised the parturient women (n = 34) with the history of endocrine infertility, which was provided with medical assistance during the period of 2015-2016 on the basis of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine. The research of placental structural and functional features included organometric, macroscopic, general histological methods. In total 34 placentas were investigated, 28 of which with hyperandrogenism were included in the 1<sup>st</sup> group; 6 placentas with hyperprolactinemia formed the 2<sup>nd</sup> group, and the 3<sup>rd</sup> (control) group was comprised of 10 placentas of parturient women who became pregnant naturally. The obtained morphological data compared with the control group indicated the placental dysfunction in parturient women of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups.

**Results.** The critical impaired circulation was detected in the villi of all calibres of syncytiotrophoblast in both groups under investigation (the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> ones). In the 1<sup>st</sup> group, the changes were diffusive in all structures of both the maternal and the fetal surfaces. The most pronounced changes were observed in the placenta with a reduced mass: an increased number of infarctions, fibrosis of the villous chorion, and circulatory disturbances. In the 2<sup>nd</sup> group, the pathological changes prevailed in the decidual membrane: destructive changes, apoptosis and necrosis in structural cells and stroma of the decidual membrane. In the chorionic villi of the 2<sup>nd</sup> group, especially in the terminal ones, there was an increase in stromal fibrosis up to 90%.

**Conclusions.** Based on the performed morphological and morphometric placental analysis in the parturient women with hyperandrogenism and hyperprolactinemia before pregnancy, the important features of the development of placental dysfunction were revealed. The latter is known to be the main cause of antenatal developmental disturbances and fetal distress. It is interesting to know that in women with the history of endocrine infertility, the pathological changes in the placental villous and chorionic structures play a leading role in disturbing the endocrine function of placenta, in particular, in chorionic gonadotrophin, placental lactogen, etc. synthesis.

**Key words:** morphology and morphometry of placenta, pregnancy, a past medical history of endocrine infertility.

## Морфологические особенности плацент у рожениц с эндокринным бесплодием в анамнезе

Т.Д. Задорожная, Л.Е. Туманова, О.В. Коломиец, С.М. Килихевич, Г.Г. Стратийчук

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

**Цель** — провести морфологический и морфометрический анализ ворсинчатых и хориальных структур плацент у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе, что является важным для уточнения патогенетических механизмов развития плацентарной дисфункции.

**Пацієнти та методи.** В исследовании приняли участие роженицы (n=34) с эндокринным бесплодием в анамнезе, которым оказывалась помощь в 2015–2016 гг. на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Изучение структурно-функциональных особенностей плаценты включало органо-метрический, макроскопический, общегистологический методы. Для решения поставленных в работе задач проводилось исследование 34 плацент рожениц с эндокринным бесплодием в анамнезе, из них 28 плацент с гиперандрогенией составили 1-ю группу; 6 плацент с гиперпролактинемией — 2-ю; 10 плацент женщин, которые забеременели самостоятельно, — 3-ю (контрольную) группу. По сравнению с контрольной группой полученные морфологические данные свидетельствуют о наличии плацентарной дисфункции у женщин 1-й и 2-й групп.

**Результаты.** Так, значительные нарушения кровообращения выявлялись в ворсинках всех калибров синцитиотрофобласта в обеих основных группах (1-й и 2-й). В 1-й группе изменения носили диффузный характер во всех структурах как материнской, так и плодовой поверхности. Наибольшие изменения наблюдались в плацентах с уменьшенной массой: увеличение количества инфарктов, фиброз ворсинчатого хориона и расстройства кровооб-

ращения. Во 2-й группе отмечалась локализация патологических изменений больше в децидуальной оболочке: деструктивные изменения, апоптоз и некроз в структурных клетках и стромах децидуальной оболочки. В ворсинах хориона 2-й группы, особенно в терминальных, наблюдалось увеличение фиброза стромы до 90%.

**Выводы.** На основании проведенного морфологического и морфометрического анализа плацент женщин, имевших гиперандрогению и гиперпролактинемия до беременности, выявлены характерные особенности развития плацентарной дисфункции. Последняя является, как известно, основной причиной антенатальных нарушений развития и дистресса плода. Важно то, что у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе патологические изменения в ворсинчатых и хориальных структурах играют ведущую роль в нарушении эндокринной функции плаценты, а именно, продукции синтеза хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена и др.

**Ключевые слова:** морфология и морфометрия плаценты, беременность, эндокринное бесплодие в анамнезе.

## Вступ

Вивчення механізмів розвитку плацентарної дисфункції є одним з основних завдань сучасного акушерства та перинатології [1, 2]. Цей патологічний стан приводить до затримки внутрішньоутробного розвитку та дистресу плода і є, крім того, основною причиною його антенатальної загибелі [3, 8]. Плацентарна дисфункція — патофізіологічний феномен, який складається з комплексу порушень трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, які ведуть до її нездатності підтримувати адекватний, достатній обмін між організмами матері та плода [4, 7].

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здорової жінки, супроводжується значними гормональними перетвореннями [5, 6]. А вагітність, яка наступила після лікування ендокринної неплідності, відрізняється великим відсотком акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема, ранніми та пізніми викиднями, істміко-цервікальною недостатністю, передчасними пологами, низькою плацентациєю та передлежанням плаценти, затримкою внутрішньоутробного розвитку та дистресом плода, слабкістю пологової діяльності, які розвиваються у 21–55% пацієнток [9, 16].

Під час вагітності в жіночому організмі з'являється ще один важливий та наймолодший в еволюційному ряду орган — плацента, який вирізняється з-поміж інших передусім тим, що за незначний період зазнає швидкого розвитку, досягає повної зрілості і частково «старіє» [10, 14]. Плацента забезпечує між організмом матері та плода все розмаїття обмінних процесів, що відбуваються через поверхню ворсинок хоріону. Такий темп розвитку, зростаючі потреби плода висувують особливі вимоги до метаболічних процесів, які лежать в основі функціональної діяльності плаценти [12, 13].

Незважаючи на значні досягнення в цій області, багато що залишається недостатньо вивченим.

**Мета** роботи — провести морфологічний та морфометричний аналіз ворсинчастих і хорі-

альних структур плацент у жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі, що є важливим для уточнення патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції.

## Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставлених у роботі завдань проводилося дослідження 34 плацент жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі, із них 28 плацент із гіперандрогенією в анамнезі становили 1-шу групу; 6 плацент із гіперпролактинемією в анамнезі — 2-гу; 10 плацент жінок, які завагітніли самостійно, — 3-ю (контрольну) групу.

Дослідження структурно-функціональних особливостей плацент включало органометричний, макроскопічний, загальногістологічний методи.

Органометричний метод включав вимірювання маси плаценти та її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальну та мінімальну товщину), діаметр і товщину пупкового канатика, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) [11].

При макроскопічному дослідженні визначали цілісність тканин плаценти, її реконструкцію. Вивчали форму материнської, плодової поверхні, пупковий канатик. При огляді материнської поверхні оцінювали: цілісність децидуальної тканини, форма, розміри плаценти, наявність допоміжних часточок, їх кількість і розміри, виразність та глибина борозд. Також відмічали виразність і глибину зон із нетиповим забарвленням і щільністю та кількість свіжих і старих згортків крові. При огляді плодової поверхні плаценти звертали увагу на: форму та контури, кількість основних судин хоріону, забарвлення амніону, місце прикріплення пуповини, ділянки пошкодження, відшарування, присутність обідка на плаценті. Відмічали наявність утворень, які деформують поверхню, а саме, кіст та пухлин. При огляді плодових оболонок відмічали їх товщину, забарвлення, включення (кров, меконію) та набряк. Оцінюючи пуповину, звертали увагу на зміни кольору поверхні, довжину і товщину;

Таблиця

Морфологічні особливості плацент у жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі (%)

Група обстежених	Значення показників макроскопічних досліджень			Значення гістологічних показників плацент у жінок					
	маса, г	інфаркти	дистроф. (Ca)	децидуальна тканина			ворсини хоріону		
				розлад кровообіг. (вогнищево)	дистроф. (Ca)	кількість лімфоїд. інфільтр.	фіброз	міжворс. фібриноід.	кількість запал.
1-ша (n=28)	300–600	42,9	0,1	мікро, 45	10	2,0	стовб. ворс. 85 сер. ворс. 95 терм. ворс. 50	поодинокий 1	0
2-га (n=6)	370–475	1,7	30	мікро, 80	18	0,1	стовб. ворс. 90 сер. ворс. 90 терм. ворс. 80 90%	збільшений, 10	0
3-тя (n=10)	≈ 500	1,0	0,1	поодинокі, 0,1	поодин., 0,1	0,1	в стовб. ворс. – вогнищ. 0,1	мікро-вогнищ. 0,1	0

набряк сполучної тканини, наявність справжніх і несправжніх вузлів, гематом, травматичних ушкоджень [17].

При загальногістологічному дослідженні шматочки плаценти брали з різних місць (центральної, парацентральної та крайової частини), через всю її товщу разом із прилеглими до неї оболонками, у тому числі з ділянок, на яких виявлені макроскопічні зміни. Оболонки досліджували поблизу плацентарного диска, біля нижнього полюса плодового мішка і біля місця розриву плодових оболонок. Шматочки пуповини вирізали в місці прикріплення її до плаценти та з дистального відділу пуповинного залишку. Далі шматочки матеріалу проводили за стандартною схемою. Одразу після забору шматочки плаценти занурювали у 10% розчин формаліну, потім зневоднювали у спиртах і заливали в парафінові блоки. З блоків на мікромомі готували зрізи товщиною 5–6 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином і пікрофуксином за Ван–Гізеном [15].

**а) Забарвлення гематоксилін-еозином**

Дана методика дала загальну уяву про структуру органу, добре виявляла усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури. На предметне скло наливали відфільтрований розчин гематоксиліну Бомера, залишали на 5–10 хв. Зливали гематоксилін назад до колби, вміщували зрізи у воду на 1–10 хв. Просвітлювали 1% солянокислим спиртом і знов вміщували у чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (30 хв). Забарвлювали 1% еозином 1–2 хв і вміщували у воду, а потім у 70° і 96° спирти. Підсушували фільтрувальним папером і вміщували у ксилол до просвітлення зрізів, а потім заключали в бальзам.

Препарат нормально пофарбований, коли ядра мають червоно-фіолетове забарвлення з

чітко виразним ядрцем та хроматином, а цитоплазма помірно рожево-жовтуватого кольору.

**б) Забарвлення пікрофуксином за Ван–Гізеном**

Дана методика дала змогу виявити сполучну тканину. На предметне скло наливали одну частину офіційного розчину заліза і дві частини залістистого гематоксиліну – 5 хв. Зливали барвник, промивали водою і вміщували у воду. Просвітляли 1% солянокислим спиртом і вміщували у воду до посиніння зрізів – 15–30 хв. Забарвлювали пікрофуксином – 3–5 хв. Вміщували зрізи у воду на 1–10 хв. І просвітлювали 1% солянокислим спиртом і знов вміщували у чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (30 хв), потім – у 70° і 96° спирти, підсушували фільтрувальним папером і вміщували у ксилол до просвітлення зрізів. Заключали в бальзам.

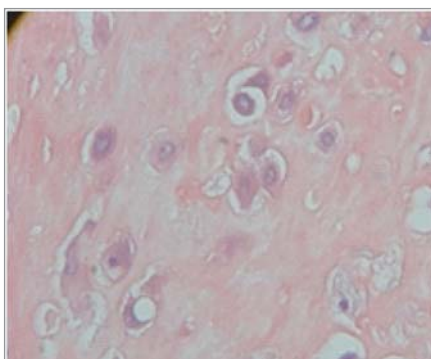
Колагенові волокна сполучної тканини при забарвленні пікрофуксином мали червоний колір, м'язові та еластичні – бурувато-жовтий чи жовто-зелений. Ядра забарвлені в темно-коричневий колір [18].

**Результати дослідження та їх обговорення**

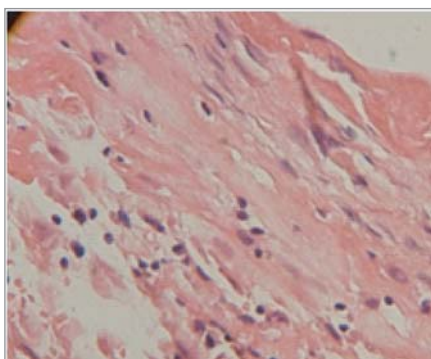
Морфологічно в досліджених плацентах 1-ї та 2-ї групи порівняно з 3-ю (контрольною) групою виявлялися неоднорідні зміни, які стосувалися локалізації порушень у материнських і плодових структурах. Так, дифузні зміни відмічались як у структурах децидуальної оболонки, так і у ворсинчастому хоріоні в плацентах 1-ї групи. Більш виразні структурні пошкодження спостерігалися в децидуальній тканині плацентарного бар'єру у 2-й групі (таблиця).

При аналізі макроскопічних досліджень найбільш значущими були зміни ваги плацент

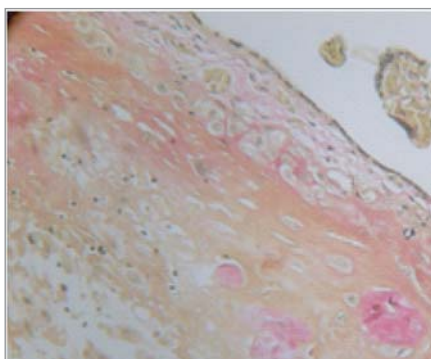




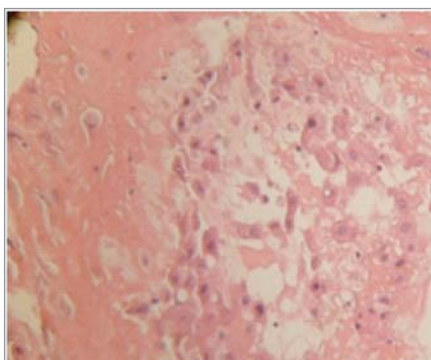
**Рис. 1.** Плацента жінки 1-ї групи. Дистрофія децидуальних клітин. Зб. 10x20. Забарвлення гематоксилін-еозином



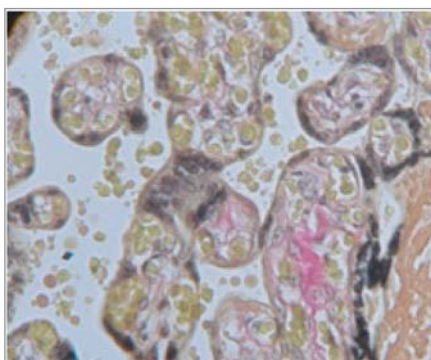
**Рис. 2.** Плацента жінки 1-ї групи. Лімфо-гістіоцитарний інфільтрат у децидуальній оболонці. Зб. 10x10. Забарвлення гематоксилін-еозином



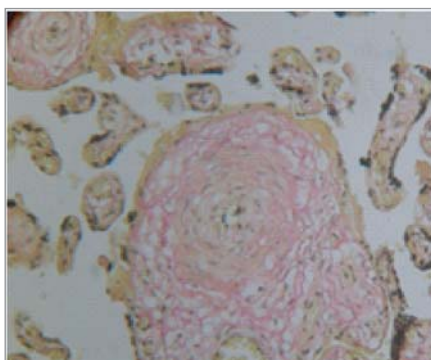
**Рис. 3.** Плацента жінки 1-ї групи. Ділянка витончення децидуальної оболонки з наявністю фіброзних ворсинок із відсутністю синцитію. Зб. 10x10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



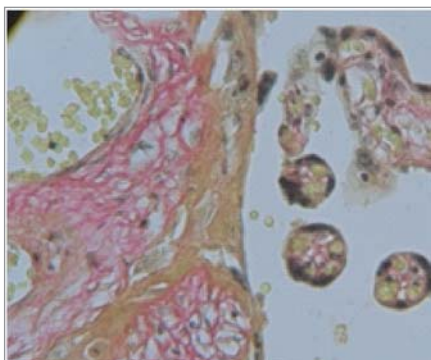
**Рис. 4.** Плацента жінки 1-ї групи. Ділянка виразного набряку децидуальної тканини з некрозом і дистрофією децидуальних клітин. Зб. 10x10. Забарвлення гематоксилін-еозином



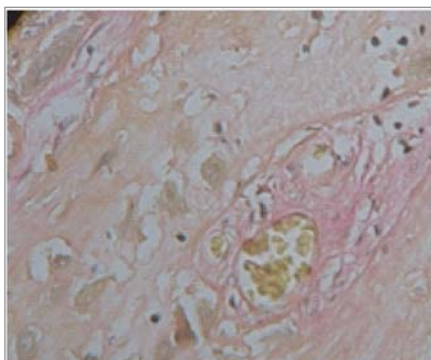
**Рис. 5.** Плацента жінки 1-ї групи. Виразне, дифузне, нерівномірне повнокров'я судин ворсинок із вогнищами стазу. Міжворсинчастий фібриноід. Фіброз строми окремих ворсин. Зб. 10x10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



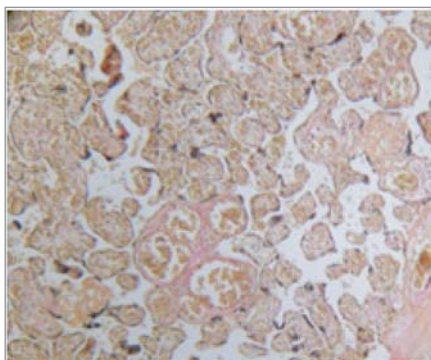
**Рис. 6.** Плацента жінки 1-ї групи. Фіброз та колагенізація строми стовбурових і середніх ворсинок, особливо переваскулярно. Зб. 10x10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



**Рис. 7.** Плацента жінки 1-ї групи. Термінальні ворсини з наявністю колагенових волокон, які локалізуються у стромі та стінках судин. Зб. 10x10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



**Рис. 8.** Плацента жінки 2-ї групи. Переваскулярний фіброз децидуальної тканини. Дистрофія децидуальних клітин. Зб. 10x20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



**Рис. 9.** Плацента жінки 2-ї групи. Вогнищеве витончення децидуальної оболонки з повнокров'ям і стазом венозних судини. Фокальний фіброз строми ворсин хоріону. Зб. 10x10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном

1-ї та 2-ї груп порівняно з контролем. Маса плацент 1-ї групи варіювала в межах 300–600 г.

Макроскопічно плаценти були переважно округлої форми, додаткові долі відсутні. Плодова поверхня у 78,5% плацент була гладенькою, сірувато-блакитного кольору з добре вираженим розгалуженням пуповинних су-

дин. Плідні оболонки — тонкими, сірувато-білого кольору. Пуповинний канатик — середньою довжиною 52–55 см і діаметром 1,5x1,5 см<sup>2</sup>. У 64,3% плацент прикріплення пуповинного канатика було парацентрального, у 21,4% — центрального, у 14,3% — із крайовим прикріпленням. Судини пуповини предста-

влені двома артеріями і однією веною. У 21,4% спостережень відмічалися поодинокі хибні вузлики пуповини. Материнська поверхня мала характерну структуру, губчасту консистенцію, дрібно або середньодольчата. На поверхні дольок у деяких спостереженнях виявлялися згортки крові. Борозни більшості плацент були переважно неглибокими, але в деяких відмічалися середні та глибокі. Кровонаповнення — помірне, рівномірне. У 42,9% плацент виявлялися поодинокі ішемічні інфаркти, розташовані по периферії, розмірами від 0,5x0,7 до 2x2,4 см<sup>2</sup>.

При гістологічному дослідженні плацент 1-ї групи в децидуальному шарі відмічалася дистрофія окремих децидуальних клітин (рис. 1), оточених фібриноідом, та незначна кількість лімфо-гістіоцитарних інфільтратів (2%), (рис. 2).

Децидуальна тканина в основному була нерівномірно витонченою та з ділянками фіброзу, набряку і розгалуженням (рис. 3, 4).

Децидуальні клітини були з дистрофією, вакуолізацією ядра, а також мали місце багатоядерні клітини (45%), (таблиця). У цій групі спостерігалася мікрвогніщеве відшарування децидуальної тканини з незначною кількістю мікрокрововиливів, мінеральною дистрофією, що свідчило про розлади кровообігу у 45% досліджень. Структура хоріонічної пластинки відповідала терміну гестації. Відмічалася пропорційне розгалуження ворсинчастого хоріону з характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. Подекуди зустрічалися невеликі конгломерати фібриноїда з цитотрофобластом. У 15–20% спостережень були ворсини хоріону з облітерацією. У судинах стовбурових ворсин відзначалися кальцифікати. Спостерігалася виразне дифузне нерівномірне повнокров'я судин ворсинок із вогнищами стазу (рис. 5), також зустрічалися вогнища синусоїдальних судин. У стовбурових і ворсинках середнього калібру мали місце (8–90%) фіброз та колагенізація (рис. 6).

У термінальних ворсинах виявлялися колагенові волокна, які локалізувалися у стромі та стінках судин (рис. 7).

Слід відмітити зміни в синцитіотрофобласті ворсинок, оскільки ці структури беруть участь в ендокринній функції плаценти та продукції синтезу хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену та ін. В усіх дослідженнях виявлялися вогнищеві структурні зміни в синцитіотрофобласті, який був фокально

заміщений фібриноідом на 10–15% досліджуваних зон. Спостерігалася зменшення синцитіокапілярних мембран за рахунок збільшення судин, розташованих у центральній частині ворсинок.

Маса плацент 2-ї групи варіювала в межах 370–475 г (таблиця).

Макроскопічно плаценти були округлої форми, додаткові долі відсутні. Плодова поверхня плацент була гладенькою, сірувато-блакитного кольору з добре вираженим розгалуженням пуповинних судин. Плідні оболонки — тонкими, сірувато-білого кольору. Пуповинний канатик — середньої довжини 52–55 см і діаметром 1,5x1,5 см<sup>2</sup>. Прикріплення пуповини у всіх випадках було парацентральною. Судини пуповини представлені двома артеріями та однією веною. Материнська поверхня мала характерну структуру, губчастої консистенції, дрібно або середньодольчатою. В одному спостереженні на материнській поверхні виявлялися згортки крові. Борозни плацент були переважно неглибокими, середніми. Кровонаповнення — помірним, рівномірним, інфарктів не виявлено. В одному дослідженні відмічалася невелика кількість кальцифікатів.

При гістологічному дослідженні 2-ї групи була більш виразною нерівномірність децидуальної оболонки з вогнищами витончення, вогнища фібриноїду, крововиливів, набряку, кальцифікатів, повнокров'я судин, а також депострукції судинної структури (рис. 8, 9, 10).

У вогнищах потовщення спостерігався виразний набряк, крововиливи та розгалуження (рис. 11).

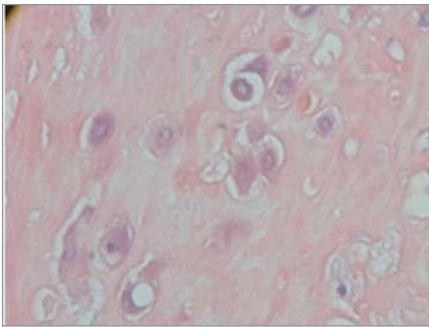
Клітини децидуального шару з апоптозом, апонекрозом і некрозом (рис. 12).

Під децидуальною оболонкою відмічалися ділянки щільно зближених ворсинок, які з'єднані між собою синцитіальними містками, тобто ділянки «афункціональних ворсин» (рис. 13).

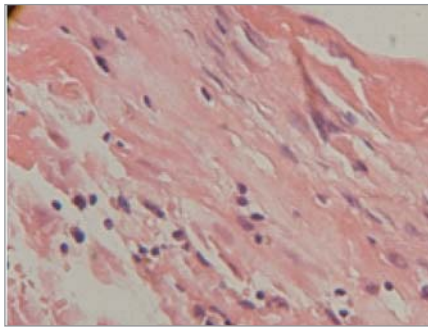
Відмічалася пропорційне розгалуження ворсинчастого хоріону з характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. Подекуди міжворсинчастий простір був нерівномірно звуженим (рис. 14), з невеликими ділянками крововиливів, під децидуальною і хоріонічною оболонками спостерігалася збільшення фібриноїдних мас (рис. 15).

Також візуалізувалося зменшення кількості судин у стромі ворсинок середнього калібру (рис. 16).

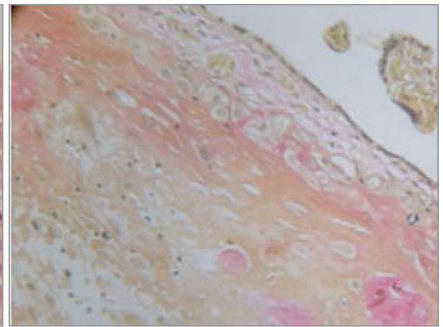
У порівняльному аспекті спостерігалася збільшення кількості фібриноїду та фібриноїд-



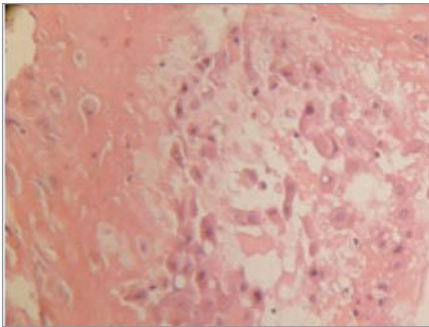
**Рис. 10.** Плацента жінки 2-ї групи. Мінеральна дистрофія з вогнища кальцифікатів у децидуальній тканині. Зб. 10X20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



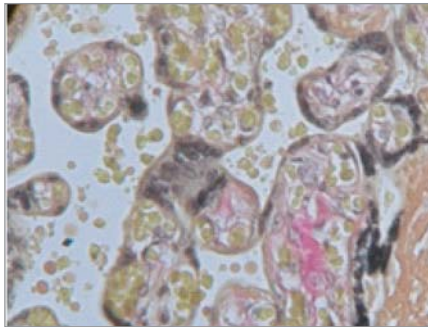
**Рис. 11.** Плацента жінки 2-ї групи. Вогнищевий набряк децидуальної оболонки з крововиливом. Зб. 10X20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



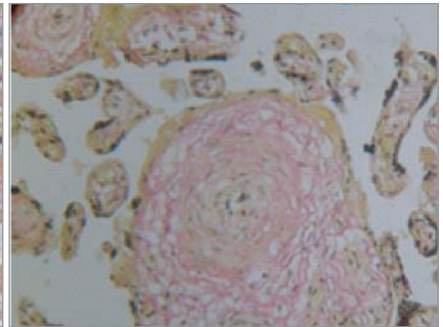
**Рис. 12.** Плацента жінки 2-ї групи. Перевоскулярний фіброз децидуальної тканини. Дистрофія децидуальних клітин. Зб. 10X20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



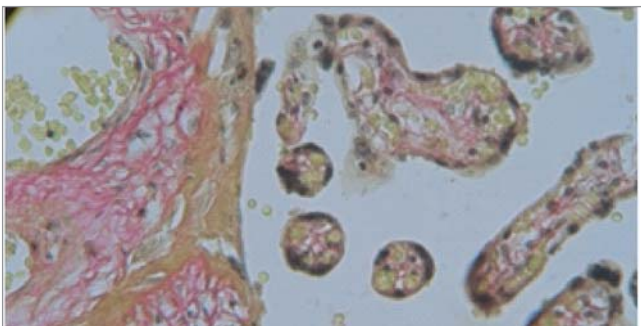
**Рис. 13.** Плацента жінки 2-ї групи. Вогнищеве витончення децидуальної оболонки з повнокров'ям і стазом венозних судин. Фокальний фіброз стромі ворсин хоріону. Зб. 10X10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



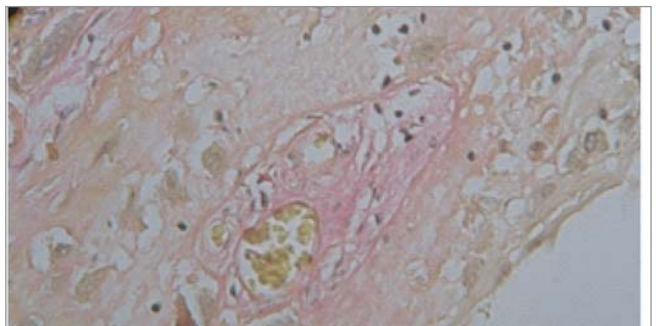
**Рис. 14.** Плацента жінки 2-ї групи. Нерівномірно звужений міжворсинчастий простір. Нерівномірний фіброз середніх і частково термінальних ворсинок. Зб. 10X10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном



**Рис. 15.** Плацента жінки 2-ї групи. Ділянки фібриноїдних мас у міжворсинчастому просторі та вогнища «замурованих» ворсинок. Зб. 10X10. Забарвлення гематоксилін-еозином



**Рис. 16.** Плацента жінки 2-ї групи. Зменшення кількості фетальних судин у стромі ворсинок середнього калібру та порушення архітектоніки ворсин. Зб. 10X10. Забарвлення гематоксилін-еозином



**Рис. 17.** Плацента жінки 2-ї групи. Зменшення кількості синцитіокапілярних мембран у середніх термінальних ворсинках. Зб. 10X10. Забарвлення гематоксилін-еозином

них мас у ворсинчастому хоріоні, що зменшує площу синцитіального покриву ворсин. Також порівняно з першою групою відмічалось збільшення кількості «замурованих» ворсинок у фібриноїдні маси, в яких повністю відсутній синцитій. Приблизно в 40% досліджених плацент спостерігалась проліферація синцитіотрофобласта у вигляді «бруньок» мікровузликів. У термінальних і середніх ворсинках фіксувалося зменшення кількості синцитіокапілярних мембран (рис. 17).

Таким чином, порівняно з контрольною групою отримані морфологічні дані засвідчили

наявність плацентарної дисфункції у жінок 1-ї та 2-ї груп. У 1-й групі зміни носили дифузний характер в усіх структурах материнської та плодової поверхні. Найбільші зміни відмічались в плацентах зі зменшеною масою: підвищення вмісту інфарктів, фіброз ворсинчастого хоріону та розлади кровообігу. У 2-й групі відмічалась локалізація патологічних змін, характерних для дисфункції плаценти, зокрема, у децидуальній оболонці. Порівняно з 1-ю групою спостерігалась збільшені прояви деструктивних змін, апоптозу та некрозу в структурних клітинах і стромі децидуальної оболонки.

У ворсинках хоріону, особливо термінальних, 2-ї групи відмічалось збільшення фіброзу строми 90%. Найбільш значними були порушення в синцитіотрофобласті ворсинок усіх калібрів.

**Висновки**

Морфологічне та морфометричне дослідження плацент жінок залежно від виду ендокринного розладу (гіперандрогенії чи гіперпролактинемії) є важливими для розуміння структурних змін плацентарного бар'єру та його адаптаційних можливостей при ускладненнях гестаційного процесу.

Патологічні структурні зміни у ворсинах синцитіотрофобласту, який фокально заміщений фібриноюдом на 10–15%, є характерними для плацент обох основних груп жінок, як із гіперандрогенією, так і з гіперпролактинемією в анамнезі.

У плацентах жінок із гіперандрогенією в анамнезі зміни носять дифузний характер в усіх структурах як материнської, так і плодової поверхні. Найбільші зміни відмічаються у плацентах зі зменшеною масою: збільшення

кількості інфарктів, фіброз ворсинчастого хоріону та розлади кровообігу.

У плацентах жінок із гіперпролактинемією в анамнезі має місце локалізація патологічних змін більше в децидуальній оболонці: деструктивні зміни, апоптоз і некроз у структурних клітинах та стромі децидуальної оболонки. У ворсинах хоріону 2-ї групи, особливо в термінальних, спостерігається збільшення фіброзу строми до 90%.

На підставі проведеного морфологічного та морфометричного аналізу плацент цієї категорії пацієнток виявлено характерні особливості розвитку плацентарної дисфункції. Остання є, як відомо, основною причиною антенатальних порушень розвитку та дистресу плода.

Важливо, що в жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі патологічні зміни у ворсинчастих і хоріальних структурах відіграють провідну роль у порушенні ендокринної функції плаценти, зокрема, продукції синтезу хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену та ін.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Антипкін Ю.Г. Патология плаценти(сучасні аспекти) / Ю.Г. Антипкін, Т.Д. Задорожна, О.І. Парницька. — Київ: ДУ «ІПАГ НАМН України», 2016. — 124 с.
2. Анчева І.А. Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидоропенічного синдрому / І.А. Анчева // Вісник морфології. — 2014. — № 2 (Т. 20). — С. 406—409.
3. Барінова І.В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / И.В. Барінова, Ю.Б. Котов // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 4. — С. 22—26.
4. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. — Москва: Мед. инф. агентство, 2005. — 592 с.
5. Милованов А.П. Патология системы мать — плацента — плод: руководство для врачей / А.П. Милованов. — Москва: Медицина, 1999. — 448 с.
6. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. — Київ: Вища школа, 2003. — 350 с.
7. Морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плацент від жінок з ЕКЗ / Т.Д. Задорожна, Л.Є. Туманова, В.І. Банніков, О.І. Єщенко // Світ медицини та біології. — 2008. — № 2. — С. 94—96.
8. Профилактика гипоксических фетальных осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией / Ю.В. Давыдова, Т.Д. Задорожная, Л.П. Бугенко [и др.] // Перинатология и педиатрия. — 2016. — № 2 (66). — С. 43—47.
9. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. — Москва: Медпресс-информ, 2009. — 351 с.
10. Bates G.W. Jr. Early pregnancy loss in in vitro fertilization (IVF) is a positive predictor of subsequent IVF success / G.W. Jr Bates, E.S. Ginsburg // Fertil Steril. — 2002. — Vol. 2. — P. 337—341.
11. Effect of exercise training on Enos expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta / R. Ramirez-Volez, J. Bustamante, A. Czerniczyniec [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (11). — e80225.
12. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin Reprod. Med. — 2011. — Vol. 29 (3). — P. 187—196.
13. Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (Erinaceus europaeus) / J.P. Carolyn, A.M. Jones, W.R. Carter, A. Allen Sandra Wilsher // Placenta. — 2016. — Vol. 48. — P. 1—12.
14. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells / A. Bukovsky, M.R. Caudle, M. Cekanova [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 1. — P. 36.
15. Placental histology in spontaneous and indicated preterm birth: A case control study / A.J. Tobias, Nijman, O.G. Elvira van Vliet, J.N. Manon Benders // Placenta. — 2016. — October 13. — P. 56—62.
16. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction / A.A. Baschat, E. Cosmi, C.M. Bilardo [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109 (2 Pt 1). — P. 253—261.
17. Stanek J. Clinicoplacental phenotypes vary with gestational age: an analysis by classical and clustering methods / J. Stanek, J. Biesiada, M. Trzeszcz // Acta Obst. Gynecol. Scand. — 2014. — Vol. 93 (4). — P. 392—398.
18. Zegers-Hochschild F. The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) glossary on ART terminology / F. Zegers-Hochschild, K.G. Nygren Fertil Steril. — 2006. — Vol. 86, № 1. — P. 16—19.

**Сведения об авторах:**

**Задорожная Тамара Даниловна** — член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф., зав. лаборатории патоморфологии ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-31.  
**Туманова Лариса Евгеньевна** — д.мед.н., проф., зав. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-22-31.  
**Коломиец Елена Владимировна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Килихевич Светлана Николаевна** — к.мед.н., н.с. лаборатории патоморфологии ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Стратийчук Анна Григорьевна** — мл.н.с. лаборатории патоморфологии ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
 Статья поступила в редакцию 14.03.2017 г.

УДК 618.3-06-072.7-08-039.71

## А.А. Живецька—Денисова, І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):91-98; doi 10.15574/PP.2017.70.91

**Мета** — розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти передчасного переривання вагітності, на зменшення кількості ускладнень неонатального періоду та перинатальної смертності.

**Пацієнти та методи.** Під спостереженням із приводу загрози переривання вагітності в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2015–2016 рр. знаходились 153 жінки з факторами підвищеного ризику передчасного переривання вагітності, які пройшли молекулярно-генетичне обстеження (виконане на базі ДУ «Інститут молекулярної біології та генетики НАН України») на початку вагітності за певними медичними показаннями (невиношування в анамнезі). Вивчено особливості алельного поліморфізму генів системи детоксикації, фолатного обміну, факторів згортання крові, інтерлейкінів, рецепторів та функції ендотелію у жінок із не виношуванням, а також особливості їх взаємодії з гормональним, імунним і біохімічним гомеостазом. Для клінічної оцінки ефективності наданого лікування вагітні були поділені на групи: 1-ша група — 73 жінки, які отримали лише традиційну (гормональну та симптоматичну) терапію загрози переривання вагітності; 2-га група — 80 вагітних, які отримали рекомендовану терапію. Статистична обробка даних проведена з використанням кутового критерію перетворення Фішера. Показник ступеня вірогідності (P) між двома порівняльними величинами вважався достовірним при значеннях  $P < 0,05$ . Середній вік обстежених жінок становив  $33,4 \pm 5,2$  року.

**Результати дослідження** підтвердили мультифакторіальну природу невиношування вагітності. Завдяки використанню новітніх технологій у діагностиці та лікуванні загрози переривання вагітності вдалося знизити частоту передчасних пологів і мимовільних викиднів більш ніж на 11%. Застосування рекомендованої патогенетичної терапії дало змогу зменшити кількість ускладнень перебігу вагітності, сприяло її пролонгації до термінів, при яких життєспроможність новонароджених є значно вищою.

**Висновки.** Найефективнішим методом попередження втрат вагітності є прегравідарна та прекоцепційна підготовка. Особливу увагу слід приділяти ранньому, досимптомному виявленню жінок високого ризику розвитку невиношування вагітності.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, мультифакторіальна патологія, діагностика, профілактика, лікування.

### Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment

A.A. Zhivetskaya-Denisova, I.I. Vorobyova, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova

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

**Objective** — to develop a complex of preventive and curative measures, targeted at preterm miscarriage rate reduction, decrease of a number of perinatal period complications and perinatal mortality.

**Materials and methods.** A total of 153 female patients were underwent an observed treatment of threatened miscarriage in the obstetrical clinics of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine» during the period of 2015–2016.

All the patients had the higher risk factors of threatened miscarriage, who were performed a molecular genetic testing in the SI «Institute of Molecular Biology and Genetics of NASU» at early pregnancy according to the certain medical indications.

Peculiarities of allelic polymorphism of the detoxification system genes, folate metabolism, blood-coagulation factors, interleukins, endothelium receptors and functions in women with recurrent miscarriage, and interaction patterns with hormonal, immune and biochemical homeostasis as well were studied.

For the purposes of clinical evaluation of treatment given efficacy, the pregnant women were divided into two groups: the 1st group comprised 74 female patients who were treated with standard (hormonal and symptomatic) therapy of threatened miscarriage; the 2nd group included 80 pregnant women who were provided with the recommended therapy. Statistical data processing was carried out by using the Fisher angular transformation. The degree of probability (P) between two comparative values was considered to be statistically valid with  $P < 0.05$ . The average age of the examined women was  $33.4 \pm 5.2$  years old.

The research results confirmed the multifactorial nature of miscarriage. Through the use of innovation technologies in the diagnosis and treatment of threatened miscarriage, it was possible to reduce the rate of preterm labour and spontaneous miscarriages by more than 11%. The application of the recommended pathogenetic therapy allowed to reduce the number of gestation course complications, improved its prolongation to the term at which the newborns viability is significantly higher.

**Conclusions.** The most effective method of pregnancy loss prevention is preconceptional preparation. Special attention should be paid to the early, prior to clinical manifestation detection of women with high risk of miscarriage.

**Key words:** miscarriage, multifactorial pathology, diagnostics, prophylactics, treatment.

### Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению

A.A. Zhivetskaya—Denisova, I.I. Vorobyeva, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova

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

**Цель** — разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты преждевременного прерывания беременности, на уменьшение количества осложнений неонатального периода и перинатальной смертности.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением по поводу угрозы прерывания беременности в акушерских клиниках ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в 2015–2016 гг. находились 153 женщины с факторами повышенного риска преждевременного прерывания беременности, которые прошли молекулярно-генетическое обследование (на базе ГУ «Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины») на начале беременности по определенным медицинским показаниям (невынашивание в анамнезе). Изучены особенности аллельного полиморфизма генов системы детоксикации, фолатного обмена, факторов свертывания крови, интерлейкина, рецепторов и функции эндотелия у женщин с невынашиванием, а также особенности их взаимодействия с гормональным, иммунным и биохимическим гомеостазом. Для клинической оценки эффективности предоставленного лечения беременные были разделены на группы: 1-я группа — 73 женщины, которые получили лишь традиционную (гормональ-

ную и симптоматическую) терапию угрозы прерывания беременности; 2-я группа — 80 беременных, которые получили рекомендованную терапию. Статистическая обработка данных проведена с использованием углового критерия Фишера. Показатель степени достоверности (P) между двумя сравнительными значениями считался достоверным при  $P < 0,05$ . Средний возраст обследованных женщин составил  $33,4 \pm 5,2$  года.

**Результаты исследования** подтвердили мультифакториальную природу невынашивания беременности. Благодаря использованию новейших технологий в диагностике и лечении угрозы прерывания беременности удалось снизить частоту преждевременных родов и непроизвольных выкидышей более чем на 11%. Применение рекомендованной патогенетической терапии позволило уменьшить количество осложнений хода беременности, способствовало ее пролонгации к срокам, при которых жизнеспособность новорожденных является значительно выше.

**Выводы.** Самым эффективным методом предупреждения потерь беременности является прегравидарная и прекоцепционная подготовка. Особое внимание следует уделять раннему, досимптомному выявлению женщин высокого риска развития невынашивания беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, мультифакториальная патология, диагностика, профилактика, лечение.

## Вступ

Серед важливих проблем практичного сакушерства одне з провідних місць посідає невиношування вагітності, яке становить до 30% серед усіх бажаних вагітностей (15–25% припадає на самовільні викидні; 5–10% — на передчасні пологи) і не має тенденції до зниження [1, 5, 13, 14].

Складність діагностики та лікування невиношування вагітності протягом багатьох років пояснюється широким спектром ендегенних та екзогенних етіологічних факторів. Проте навіть за умови проведення найретельнішого обстеження більш ніж у 50% випадків причина втрати вагітності залишається невідомою, як і не завжди є ефективними лікувальні заходи, спрямовані на діагностовану причину невиношування вагітності. Досягнення молекулярної генетики останніх років дають змогу припустити, що невиношування вагітності є не лише поліетіологічною, але й мультифакторіальною патологією, розвиток якої визначається взаємодією певних спадкових чинників і факторів навколишнього середовища [19, 20]. Вивчення генетичних факторів, які можуть виконувати роль передумов невиношування вагітності, є перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

Нормальна репродуктивна функція в жінок забезпечується завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів. Запліднення являє собою реакцію антиген-антитіло, бо плід — це алотрансплантат, який має 50% чужорідних антигенів батьківського походження. Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується багатьма факторами, пов'язаними з особливостями імунних реакцій материнського організму, які, з одного боку, зберігають толерантність до алогенного плода, а з іншого — готові запустити усі необхідні ланцюги захисту проти ймовірних чужорідних агентів [2, 11, 18].

Основним механізмом збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомо-

гою цитокінів — низькомолекулярних білків, що забезпечують інформаційний взаємозв'язок у межах імунної системи між специфічним імунітетом і неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним і клітинним імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами [2, 5, 13, 22, 23]. Цитокіни регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плацентою, апоптоз клітин, дозрівання шийки матки та механізм пологів.

Фізіологічна вагітність залежить від переваги Th2-цитокінів (інтерлейкінів: IL-4, IL-5, IL-10, IL-15), які є протизапальними. Вони сприяють розвитку трофобласту, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, здійснюють імуносупресію.

Th1-цитокіни (фактор некрозу пухлини  $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ; IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) — прозапальні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласту, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) та активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що обумовлює тромбози, інфаркти трофобласту, його відшарування і, насамкінець, — викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність.

Протягом вагітності співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів змінюється. Прозапальні цитокіни, зокрема IL-1 $\alpha$ , переважають на етапі імплантації бластоцисти, що обумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Подальшому перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th2), а для розвитку пологів — прозапальних (Th1) цитокінів. Відміна супресивного впливу T-клітин розпочинається з 37-го тижня вагітності; водночас підвищується їх хелперний ефект — провісник пологів.

Передчасні пологи пов'язані з підвищенням продукції прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, які індуюють синтез простагландинів — тригерів передчасних пологів [5, 11, 12, 23].

Інфекція під час вагітності — загрозове ускладнення, яке призводить до самовільного переривання та завмирання вагітності, передчасних пологів, плацентарної недостатності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП). Серед інфекцій найбільший вплив на дострокове переривання вагітності чинять урогенітальні (хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз) і TORCH-інфекції. Інфекційні агенти стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, гальмуючи Th2-відповідь.

У теперішній час особлива увага приділяється системі Toll-подібних рецепторів (TLR) — рецепторів вродженого імунітету в генезі передчасного переривання вагітності [10, 15, 24]. Висока експресія TLR під час вагітності спостерігається в цервікальному каналі, трофобласті, плаценті, навколоплодових оболонках, міометрії, де вони вважаються високоспеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. Кожний конкретний TLR відповідає за швидке розпізнання специфічних мікробних компонентів, включаючи бактерії, гриби, віруси, активацію каскаду прозапальних цитокінів, формування колонізаційної резистентності. Так, TLR2 ідентифікує пептидоглікан грамнегативних бактерій, ліпотьейхоеву кислоту грампозитивних бактерій, компоненти грибів, *Nisseria*. TLR4 визначає ліпополісахариди грамнегативних бактерій, білкову оболонку вірусів, ліпополісахариди *Chlamydia trachomatis*. TLR4 є важливим посередником прозапальних імунних реакцій у шийці матки в I триместрі вагітності, а також при бактеріальному вагінозі. TLR9 розпізнає ДНК бактерій та одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти деяких вірусів, у тому числі вірусу звичайного герпесу [7, 11, 15, 24]. Поліморфізм TLR передбачає порушення ідентифікації інфекційних агентів, розбалансування системи вродженого імунітету і, як результат, — підвищення чутливості до інфекцій та розвиток хронічних запальних процесів [11, 22].

При проникненні крізь цервікальний канал інфекційний агент призводить до активації TLR — молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається активація усіх функцій, пов'язаних із розвитком фагоцитозу, синтезом низькомо-

лекулярних медіаторів запалення і групи прозапальних цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних чинити літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну волокнину. Результатом цих процесів на органному рівні може бути розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплодових вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, які сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простагландин, тромбоксан A2, простагландини (F2 $\alpha$ , E2). Останні, своєю чергою, впливають на гладкі м'язові клітини шийки і тіла матки, сприяють зрілості шийки матки, підсилюють скоротливу активність матки, викликають спазм судин і локальну ішемію тканин, що обумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів [7, 11, 15, 24].

У попередженні передчасного переривання вагітності доведено роль ендogenous прогестерону, який не тільки викликає секреторну трансформацію ендометрію, готує його до імплантації, сприяє зростанню, розвитку і васкуляризації міометрію, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів, але опосередковано, за допомогою T-лімфоцитів, гальмує реакцію відторгнення плода за рахунок пригнічення продукції Th1-цитокінів і зміщення балансу Th1/Th2 у бік переваги Th2 [12].

Механізм переривання вагітності пов'язаний зі змінами, які відбуваються в ендометрії унаслідок порушення процесів секреторної трансформації, зумовленими не тільки недостатньою продукцією прогестерону, але й неадекватною реакцією органу-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції з боку плодового яйця, і, як наслідок, відбувається викидень [1, 14, 12].

На сьогоднішній день встановлено роль оксиду азоту (NO), як універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів, до складу яких входить підтримка серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів. Оксид азоту значною мірою підтримує інтенсивність кровотоку між судинами матки і плаценти. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і галь-

муванням процесу агрегації та адгезії тромбоцитів. Оксид азоту виступає як речовина, що поліпшує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладких м'язів судин і відновлення реологічних властивостей крові. Нестача NO приводить до порушення мікроциркуляції та до розвитку гіпоксичного синдрому і плацентарної дисфункції [14]. Все це потребує включення донаторів NO до комплексної терапії невиношування вагітності.

Активний розвиток молекулярної генетики в останнє десятиріччя сприяв виникненню нового наукового напрямку — спадкових тромбофілій, які виділені в окрему самостійну групу причин, що призводять до невиношування вагітності. Їх частота при синдромі звичної втрати плода сягає 30% [4, 17]. При тромбофілії створюються умови для порушення процесів імплантації, плацентації, розвитку плода, розвивається системна ендотеліальна дисфункція. Крім того, компоненти системи гемостазу беруть участь не тільки в регуляції згортання крові, але і є медіаторами запалення. Таким чином, генетично обумовлені і набуті зміни гемостазу активують прозапальну відповідь і формують прокоагуляційний потенціал, який є етіопатогенетичним фактором, що обумовлює непліддя і невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ранні ембріональні втрати та призводить до пізніх акушерських ускладнень. До найпоширеніших тромболітичних станів, які призводять до репродуктивних втрат, належать: антифосфоліпідний синдром (АФС), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, мутація V фактора G1691A (FV Leiden), мутація гену протромбіну G20210A (II фактор) і метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T) [3, 4, 8, 9, 16, 21].

Проявами дефіциту антитромбіну III є звичне невиношування вагітності, антенатальна загибель плода, ілеофеморальні тромбози. З дефіцитом протеїну С пов'язана звична втрата вагітності, мертвонароджуваність, тромбоемболія. Клінічні прояви мутації V фактора (Лейденська мутація) — непліддя, гестози, невиношування вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарна недостатність (інфаркти плаценти, порушення матково-плацентарного кровообігу), і, як наслідок, — внутрішньоутробна загибель плода, ЗВУРП, HELLP-синдром, тромбоемболії, ішемічні інсульти. Мутація G20210A є фактором ризику виникнення невиношування вагітності, плацентар-

ної дисфункції, внутрішньоутробної загибелі плода, гестозів, ЗВУРП, передчасного відшарування плаценти. Внаслідок мутації MTHFR спостерігається системна ендотеліальна дисфункція; оксидативний стрес; активація агрегації тромбоцитів; гіперкоагуляція. В акушерстві з гіпергомоцистеїнемією пов'язані такі ускладнення, як звичні ранні репродуктивні втрати, ранній розвиток гестозу, плацентарна недостатність із хронічним дистресом плода та його гіпотрофією, передчасне відшарування плаценти, вади розвитку ембріону та плода (дефекти спинномозкової трубки, вади серця, порушення формування нижніх кінцівок, вади обличчя).

**Мета** роботи — розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти передчасного переривання вагітності, кількості ускладнень неонатального періоду та перинатальної смертності.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням із приводу загрози переривання вагітності в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2015–2016 рр. знаходились 153 жінки з факторами підвищеного ризику передчасного переривання вагітності, які пройшли молекулярно-генетичне обстеження (виконане на базі ДУ «Інститут молекулярної біології та генетики НАН України») на початку вагітності за певними медичними показаннями (невиношування в анамнезі).

Використано комплексні дослідження, які включали вивчення особливостей алейного поліморфізму генів системи детоксикації, фолатного обміну, факторів згортання крові, інтерлейкінів, рецепторів та функції ендотелію у жінок із невиношуванням, а також особливостей їх взаємодії з гормональним, імунним і біохімічним гомеостазом.

До складу комплексної терапії загрози переривання вагітності з урахуванням патогенезу невиношування входили [6]:

- 1) гормональна терапія;
- 2) використання донатора NO;
- 3) енергетична терапія;
- 4) накладання циркулярного шву на шийку матки у 12–13 тижнів вагітним з істміко-цервікальною недостатністю та багатопліддям після ЕКЗ;
- 5) лікування інфекційного чинника;
- 6) судинна та антигіпоксична терапія;
- 7) антикоагулянти та антиагреганти;



- 8) токолітична та симптоматична терапія;
- 9) психотерапія.

Для клінічної оцінки ефективності наданого лікування вагітні були поділені на групи: 1-ша група – 73 жінки, які отримали лише традиційну (гормональну та симптоматичну) терапію загрози переривання вагітності; 2-га група – 80 вагітних, які отримали рекомендовану терапію. Статистична обробка даних проведена з використанням кутового критерію перетворення Фішера. Показник ступеня вірогідності (P) між двома порівняльними величинами вважався достовірним при  $P < 0,05$ . Середній вік обстежених жінок становив  $33,4 \pm 5,2$  року.

### Результати дослідження та їх обговорення

Гінекологічний анамнез був обтяженим у 83,3% жінок. Порушення в системі «гіпоталамус–гіпофіз–яєчники» відмічались у майже 80% обстежених. Рівень пролактину та тестостерону в сироватці крові був підвищеним у 26,7% жінок. До вагітності 43,3% жінок страждали на хронічні запальні захворювання матки та додатків, викликані такими збудниками, як мікоплазма, уреоплазма, хламідії. У 53,2% обстежених жінок бактеріальна флора знаходилась в асоціаціях з двома або трьома видами бактерій. У бактеріальному спектрі патогенної мікрофлори виявлявся золотистий стафілокок, гемолітичний стрептокок, кишкова паличка. Серед умовно-патогенних бактерій переважали епідермальний стафілокок, ентеробактер, протей, гарднерелла, коринебактерії. Висока частота кандидозу піхви (33,1%) свідчила про пригнічення системного та місцевого імунітету. 53,3% жінок є носіями TORCH-інфекцій.

Репродуктивний анамнез був обтяженим у 66,7% обстежених. У 60% жінок відмічались

репродуктивні втрати, переважно в I триместрі вагітності. Ускладнення попередніх вагітностей могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції в порожнині матки та цервікальному каналі з наступним інфікуванням плодового яйця, а наявність гормональних порушень до вагітності в системі «гіпоталамус–гіпофіз–яєчники» могла стати пусковим моментом у розвитку загрози переривання з ранніх термінів вагітності [1, 5, 14].

Родинний тромботичний анамнез був обтяженим у 22,9% жінок; власний тромботичний анамнез – у 22,2% жінок. У 43,3% жінок спостерігався АФС, з яким пов'язані такі акушерські ускладнення, як звичне невиношування вагітності – рецидивні спонтанні викидні, передчасні пологи, внутрішньоутробна загибель плода, ЗВУРП, прееклампсія тощо. За наявності АФС репродуктивні втрати значно частіше відбуваються в I триместрі вагітності [8, 17]. 20% обстежених страждали на хронічні захворювання печінки – головного органу детоксикації та органу, де формуються антикоагулянтні та фібринолітичні фактори згортання крові. Мутація гену MTHFR відмічалася у 100% обстежених. Мультигенна спадкова тромбофілія спостерігалася у 17,6% обстежених.

Нами проводилося визначення концентрації цитокінів IL-6, IL-8 та IL-10 у сироватці крові 32 вагітних із невиношуванням та у 20 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності, обстежених у I триместрі (табл. 1). За даними таблиці 1, загроза самовільного переривання вагітності у I триместрі асоційована з підвищеною продукцією інтерлейкінів, які відносяться до групи прозапальних (IL-6, IL-8). Збільшення продукції прозапальних цитокінів пригнічує секрецію факторів,

Таблиця 1

Концентрація інтерлейкінів IL-6, IL-8 та IL-10 у сироватці крові здорових вагітних і вагітних із невиношуванням (пг/мл)

Група обстежених	n	Концентрація інтерлейкінів		
		IL 6	IL 8	IL 10
Здорові вагітні (контроль)	20	13,2±1,78	18,8±0,82	7,4±0,51
Вагітні з невиношуванням	32	22,71±1,09*	39,4±1,86**	4,03±0,18*

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показника у здорових вагітних жінок,  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблиця 2

Вміст прогестерону в крові обстежених жінок у динаміці вагітності (нмоль/л)

Група обстежених	n	Значення показника за терміном вагітності (тиж.)		
		до 12 включно	13–24	25–36
Здорові	60	84,6±8,9	139,06±5,7	283,76±9,26
Вагітні з невиношуванням:				
– до лікування	64	57,5±5,03*	93,4±4,87*	157,5±11,72*
– після лікування	64	88,42±9,97	126,69±11,0	238,85±12,4*

Примітка: \* – вірогідність різниці щодо здорових жінок,  $p < 0,01$ .

Таблиця 3

**Концентрація естрадіолу в крові обстежених жінок у динаміці вагітності (нмоль/л)**

Група обстежених	n	Значення показника за терміном вагітності, (тиж.)		
		до 12 включно	13–24	25–36
Здорові	60	22,2±1,9	36,9±3,8	56,9±9,4
Вагітні з невиношуванням:				
– до лікування	64	39,2±2,04*	28,72±2,1*	35,61±3,94*
– після лікування	64	20,29±2,09	28,8±1,56*	44,03±2,84

Примітка: \* – вірогідність різниці щодо здорових жінок, p<0,01.

необхідних для росту та диференціації трофобласту. Ці зміни відбуваються на тлі одночасного зменшення продукції протизапального цитокіну IL-10, що призводить до порушення запуску фетопротективних механізмів, які активують імунну систему в напрямку переважного синтезу інтерлейкінів Th-2 типу. Таким чином, виявлений дисбаланс продукції цитокінів у бік активізації прозапального пулу є маркером розвитку передумов передчасного переривання вагітності.

Метаболічні порушення обміну статевих гормонів у фетоплацентарній системі є важливою ланкою патогенезу невиношування вагітності та ЗВУРП.

У жінок із невиношуванням вагітності рівень естрадіолу в I триместрі достовірно був вищим порівняно з показниками у здорових жінок, що пояснювало розвиток клінічних проявів загрози переривання вагітності (табл. 3). Починаючи з II триместру вагітності, синтез 17-β-естрадіолу відбувається в плаценті. Концентрація гормону в сироватці крові в цей період відображає якість матково-плацентарного кровообігу. Показники естрадіолу в крові жінок із невиношуванням вагітності у II та III триместрах були значно нижчими, ніж у здорових, що свідчило про наявність у них плацентарної дисфункції. Під впливом гормональної терапії, яка проводилась обстеженим жінкам із загрозою переривання, рівень прогестерону та естрадіолу в крові достовірно наблизився до нормальних показників (табл. 2, 3).

Включення донатора NO тівортину до комплексної терапії невиношування вагітності

сприяло підвищенню рівня NO в крові до нормальних показників (табл. 4), відновленню судинного тону, зниженню контрактильної активності міометрію та проявів дистресу плода.

Оцінка особливостей становлення матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у вагітних із загрозою передчасних пологів проводилася за допомогою доплерографії. Виявлено порушення матково-плацентарного кровообігу в 1/4 обстежених жінок. Функціональні зміни в артеріях плаценти (підвищення резистентності) можна пояснити впливом змін гемодинаміки та стану мікроциркуляторного русла вагітної за наявності загрози передчасних пологів. В обстежених із невиношуванням спостерігалось достовірно (p<0,05) підвищення пульсового (1,504±0,02 проти 1,353±0,04 у здорових) та резистентного (0,835±0,02 проти 0,722±0,03) індексів у мозкових артеріях, що є ознакою дистресу плода і обумовлене гіпоксичними змінами в крові матері. Проведені ультразвукові дослідження (УЗД) підтверджували наявність плацентарної недостатності в жінок із загрозою передчасних пологів, яка пов'язана і обумовлена, можливо, змінами гормонального стану, наявністю інфекції, деструктивними змінами в плаценті, змінами в системі згортання крові.

На всіх етапах спостереження за вагітною дуже важливою є взаємодія між лікарем УЗД і практикуючим акушером. Так, УЗД, яке проводиться на початку вагітності, допомагає оцінити частоту серцевих скорочень (ЧСС) ембріону, що є прогностично значущим для подальшого розвитку вагітності. ЧСС менше 100 ударів за хвилину є маркером завмирання

Таблиця 4

**Вміст NO в крові обстежених жінок у II та III триместрах вагітності (мкмоль/л)**

Група вагітних	n	NO	
		II триместр	III триместр
Здорові	20	28,78±0,59	24,34±0,41
Вагітні з невиношуванням:			
– до лікування	32	22,8±0,47*	16,32±0,36*
– після лікування	36	27,35±0,84	25,4±0,71

Примітка: \* – вірогідність різниці у здорових жінок і вагітних із невиношуванням після лікування, p<0,01.

Таблиця 5

## Якісні показники завершення вагітності в обстежених жінок (абс., %)

Варіант завершення вагітності	Група жінок		Різниця (%)
	1-ша, n=73, абс. / %	2-га, n=80, абс. / %	
Строкові пологи	45 / 61,6	75 / 93,8*	+32,2
Передчасні пологи	12 / 16,4	4 / 5,0*	-11,4
Мимовільні викидні:	9 / 12,3	1 / 1,25*	-11,1
– у I триместрі вагітності	7 / 9,6	1 / 1,25*	-8,35
– у II триместрі вагітності	2 / 2,7		-2,7
Завмерлі вагітності	7 / 9,64		-9,6

Примітка: \*P<0,05 – вірогідність різниці щодо показників 1-ї групи.

Таблиця 6

## Якісні показники стану новонароджених в обстежених жінок (абс., %)

Показник стану новонароджених	Група жінок		Різниця (%)
	1-ша, n=82, абс. / %	2-га, n=82, абс. / %	
Асфіксія тяжкого ступеня	7 / 8,5	4 / 4,9*	-3,6
Асфіксія помірною ступеня	23 / 28,0	11 / 13,4*	-14,6
Гіпоксично-ішемичне ураження ЦНС	30 / 36,5	15 / 18,3*	-18,2
Синдром пригнічення	25 / 30,4	15 / 18,3*	-12,1
Синдром збудження	5 / 6,1		-6,1
Пневмонія вроджена, ателектази в легенях	17 / 20,7	7 / 8,5	-12,2
Внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) I ступеня	7 / 8,5	1 / 1,2*	-7,3
ВШК II ступеня	2 / 2,4	1 / 1,2	-1,2
ВШК III ступеня	7 / 8,5	1 / 1,2*	-7,3
Субепендимальний крововилив	7 / 8,5	1 / 1,2*	-7,3
Респіраторний дистрес-синдром, тип 1	9 / 11,0	3 / 3,7*	-7,3
ЗВУРП	18 / 22,0	7 / 8,5	-13,5

Примітки: \*P<0,05 – вірогідність різниці щодо показників 1-ї групи. Вагітність двійною була причиною передчасних пологів у 9 жінок 1-ї групи та у 2 жінок 2-ї групи.

ембріону. ЧСС у межах 100–120 ударів за хвилину потребує призначення антикоагулянтів непрямої дії з метою поліпшення кровообігу в судинах хоріону та пролонгації вагітності. Використання УЗД та доплерометрії матково-плацентарного кровотоку протягом вагітності дає змогу підвищити якість діагностики порушень у системі «мати—плацента—плід»; сприяє своєчасному втручання в лікувальний процес; визначає адекватну тактику ведення вагітності, час і спосіб розродження; і, як результат, поліпшує клінічні показники в жінок із невиношуванням вагітності.

Дані щодо завершення вагітності в обстежених жінок залежно від призначеної терапії наведено в таблиці 5. У таблиці яскраво продемонстровано перевагу рекомендованої терапії (2-га група) над традиційною (1-ша група).

Завдяки використанню новітніх технологій у діагностиці та лікуванні вдалося знизити частоту передчасних пологів і мимовільних викиднів більш ніж на 11%.

Якісні показники стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді засвідчили,

що діти від жінок 2-ї групи народились у значно кращому стані, ніж від жінок 1-ї групи. У них достовірно нижчою була частота асфіксії тяжкого та середнього ступеня, гіпоксично-ішемичного ураження центральної нервової системи (ЦНС), респіраторного дистрес-синдрому 1-го типу, внутрішньошлуночкового та субепендимального крововиливу (P<0,05), (табл. 6).

Застосування рекомендованої терапії загрози переривання вагітності не тільки знизило кількість ускладнень перебігу вагітності, але й сприяло її пролонгації до термінів, при яких життєспроможність новонароджених є значно вищою.

## Висновки

Результати дослідження підтвердили мультифакторіальну природу невиношування вагітності. У розвитку звичного невиношування вагітності, крім провідної ролі ендокринних, імунологічних та інфекційних факторів, генетично задіяні всі основні регулюючі системи організму жінки – фактори згортання крові,

фолатного обміну, системи детоксикація та імунітету.

Завдяки використанню новітніх технологій у діагностиці та лікуванні загрози переривання вагітності вдалося знизити частоту передчасних пологів і мимовільних викиднів більш ніж на 11%. Застосування рекомендованої патогенетичної терапії дало змогу зменшити кількість

ускладнень перебігу вагітності, сприяло її пролонгації до термінів, при яких життєспроможність новонароджених є значно вищою.

Найефективнішим методом попередження втрат вагітності є прегравідарна та преконцепційна підготовка. Особливу увагу слід приділяти ранньому, досимптомному виявленню жінок високого ризику розвитку невиношування вагітності.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Аганезов С.С. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 4. — С. 62—68.
2. Батрак Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — № 12. — С. 10—14.
3. Башмакова Н.В. Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилий в прегравидарный период и во время беременности / Н.В. Башмакова, Н.В. Путилова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2011. — № 5. — С. 49—53.
4. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вербина // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 3. — С. 27—31.
5. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко // *Здоровье женщины*. — 2012. — № 5. — С. 50—56.
6. Імунногенетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання / І.І. Воробійова, Н.Я. Скрипченко, Л.А. Лівшиць [та ін.] // *Методичні рекомендації*. — Київ, 2016. — 30 с.
7. Крыжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов / М.В. Крыжановская // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 104—107.
8. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // *Русский медицинский журнал*. — 2006. — Спец. выпуск. — С. 2—10.
9. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения / Н.В. Путилова // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 4. — С. 31—35.
10. Роль Toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в эндометрии при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Н.А. Гомболевская, Т.А. Демура [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 12. — С. 81—88.
11. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — № 7. — С. 5—10.
12. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности / Л.В. Чернобай, А.Н. Тищенко, В.В. Лазуренко [и др.] // *Міжнародний медичний журнал*. — 2016. — № 2. — С. 38—43.
13. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, О.Н. Ивашова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 2. — С. 39—43.
14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 536 с.
15. Стрижаков А.Н. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов / А.Н. Стрижаков, В.С. Белюсова, О.А. Свитич // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 35—40.
16. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е.А. Трифонова // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 3. — С. 8—15.
17. Тромботические состояния в акушерской практике / пособие под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. — Москва: ГЭОТАР-медиа, 2010. — 128 с.
18. Хачатрян Н.А. Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша / Н.А. Хачатрян, Л.В. Кречетова, Н.К. Тетрашвили // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — № 5. — С. 3—8.
19. Чечуга С.Б. Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью / С.Б. Чечуга, Е.А. Ночвина, Абдалла Сали Гамарелдин // *Здоровье женщины*. — 2012. — № 5. — С. 80—85.
20. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge / S. Daher, R. Mattar, B. Gueuvoghlian-Silva, M. Torloni // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2012. — Vol. 67 (4). — P. 341—347.
21. GSTM1 polymorphism along with PM10 exposure contributes to the risk of preterm delivery / Suha Young-Ju., Eun-Hee Hab, Hyesook Parkb [et al.] // *Mutation Research*. — 2008. — Vol. 656. — P. 62—67.
22. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N.M. Jones, C. Holzman, K.H. Friderici [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2010. — Vol. 87 (1—2). — P. 82—89.
23. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy / P. Chatterjee, V.L. Chiasson, K.R. Bounds, B.M. Mitchell // *Front. Immunol.* — 2014. — Vol. 27 (5). — 253 p.
24. Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth / T.G. Krediet, S.P. Wiertsema, M.J. Vossers [et al.] // *Pediatr.* — 2007. — Vol. 62 (4). — P. 474—476.

**Сведения об авторах:**

**Живецкая-Денисова Алла Антоновна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Воробьева Ирина Ивановна** — д.мед.н., руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Ткаченко Виктория Борисовна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Рудакова Надежда Валериевна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 28.02.2017 г.

## Використання порожнинних щипців та вакууму пов'язане з підвищеним ризиком травматизації для матері та дитини

**Midpelvic forceps, vacuum deliveries associated with higher rates of trauma for mothers and babies**

**Published: Tuesday 6 June 2017**

Використання щипців і вакууму під час пологів порівняно з кесаревим розтином призводить до підвищення рівня материнської та дитячої травматизації (за даними нового дослідження, опублікованого в CMAJ — Canadian Medical Association Journal).

Оперативні вагінальні пологи показані, коли голова дитини знаходиться в порожнині тазу матері, частота в середньому становить близько 3% від одноплідних пологів у Канаді, що дорівнює близько 10 тис. пологів на рік.

Отримані раніше дані про материнську та малюкову захворюваність і смертність після оперативних вагінальних пологів зі щипцями або вакуумом порівняно з кесаревим розтином суперечливі. У 2014 р. Американський коледж акушерів і гінекологів заохочував більш широке використання щипців і вакуум-асистованих пологів для зниження частоти кесаревого розтину.

Аби краще зрозуміти вплив оперативних вагінальних пологів порівняно з кесаревим розтином, коли і який метод можна було б використовувати, вивчено дані про 187 234 одноплідні пологи в Канаді, за винятком провінції Квебек, протягом 10 років (2003–2013). До групи дослідження включено всі пологи за допомогою щипців, вакууму та кесаревого розтину з живими або мертвими новонародженими з терміном вагітності 37–41 тиждень. З них у 76 755 жінок втручання проведено через слабкість пологової діяльності і у 110 479 — через дистрес плода.

У випадку, коли показанням для оперативних вагінальних пологів не був дистрес,

тяжкі ускладнення для дитини зустрічались на 80% частіше, ніж при пологах шляхом операції кесарів розтин. Рівень тяжкої родової травми був у 5–10 разів вищим при пологах за допомогою порожнинних щипців або вакууму порівняно з кесаревим розтином. Глибокі розриви промежини спостерігалися у 19% жінок при пологах за допомогою щипців, у 12% — за допомогою вакууму, у 20% жінок — при комбінації щипців і вакууму.

Дослідження обмежено пологами, в яких голова дитини знаходилася в порожнині тазу, не включено випадки, коли вакуум та щипці використовувалися при більш низькому розташуванні голівки плода.

Дослідниками наголошено, що під час пологів трапляються випадки (такі як дистрес плода), коли щипці і вакуум є маніпуляцією, яка потенціально може врятувати життя дитини через значну економію часу порівняно з проведенням кесаревого розтину.

Дослідження обмежено нездатністю авторів оцінити рівень кваліфікації лікаря або медичного працівника, який надавав допомогу під час пологів.

Дослідження проведено на базі University of British Columbia, Vancouver, BC і King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia.

Джерело: Perinatal and maternal morbidity and mortality after attempted operative vaginal delivery at midpelvic station, Giulia M. Muraca, MPH, Yasser Sabr, MD MHSc, Sarka Lisonkova, MD PhD, Amanda Skoll, MD, Rollin Brant, PhD, Geoffrey W. Cundiff, MD, K.S. Joseph, MD PhD, CMAJ, doi: 10.1503/cmaj.161156, published 5 June 2017.

## Грудне вигодовування може зменшити інтенсивність хронічного болю після кесаревого розтину

**Chronic pain after C-section may be reduced by breast-feeding**

**Honor Whiteman**

**Published: Sunday 4 June 2017**

Коли йдеться про годування новонароджених, батьки часто зазначають, що «груди краще» для здоров'я їхньої дитини.

У новому дослідженні показано, що грудне вигодовування може принести користь матері,

зменшуючи інтенсивність хронічного болю після кесаревого розтину.

Виявлено, що матері, які годували грудьми власних дітей протягом принаймні 2 місяців після кесаревого розтину, рідше відчували біль у

місці післяопераційного рубця порівняно з матерями, які годували дитину менше 2 місяців.

Результати дослідження представлено одним з його авторів доктором Carmen Alicia Vargas Berenjano (Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Іспанія) та колегами на конгресі Euroanaesthesia Congress 2017 (Женева, Швейцарія).

У рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) зазначено, що немовлята повинні знаходитися виключно на грудному вигодовуванні протягом перших 6 місяців життя для досягнення «оптимального росту, розвитку і здоров'я». Згідно зі звітом Центру з контролю та профілактики захворювань (2016 р.), тільки 51,8% матерів у Сполучених Штатах Америки дотримуються цих рекомендацій.

Зазначене дослідження після встановлення зв'язку між грудним вигодовуванням і зменшенням болю після кесаревого розтину дасть змогу мотивувати жінок до продовження тривалості грудного вигодовування.

Більш короткий термін грудного вигодовування пов'язаний із тривалим хронічним болем.

Доктор Berenjano і колеги дійшли певних висновків на основі аналізу даних 185 матерів, які перенесли кесарів розтин у період з січня 2015 р. по грудень 2016 р.

Матері були опитані протягом 24 год. після кесаревого розтину про інтенсивність болю в області хірургічного втручання, чи годує мати груддю і чи є тривога під час грудного вигодовування, а також протягом 72 годин після

кесаревого розтину і через 4 місяці після даної операції.

Встановлено, що 87% матерів надали перевагу грудному вигодовуванню, і 58% вигодовували власних дітей протягом щонайменше 2 місяців. Близько 11,4% матерів повідомили про хронічний біль після кесаревого розтину.

Виявлено, що інтенсивність хронічного болю була вищою в матерів, які годували грудьми протягом коротшого терміну.

Тільки 8% матерів, які годували грудьми протягом принаймні 2 місяців, відчували хронічний біль у місці операції через 4 місяці після кесаревого розтину порівняно з 23% матерів, які годували грудьми менше 2 місяців.

Ці результати не змінилися після врахування низки можливих коригуючих факторів, включаючи вік матері.

При подальшому дослідженні виявлено, що матері з вищою освітою мали менший ризик виникнення хронічного болю в перші 4 місяці після кесаревого розтину.

Крім того, більшість матерів-годувальниць повідомили про тривожність, яка, на їхню думку, може впливати на ризик розвитку хронічного болю. Занепокоєння під час грудного вигодовування може впливати на ризик виникнення хронічного болю.

Дослідники продовжують збирати дані про те, як тривалість грудного вигодовування впливає на хронічний біль після кесаревого розтину, але ці ранні результати є досить цікавими.

## Ризик втрати вагітності зростає при використанні антибіотиків Miscarriage risk may be higher with use of common antibiotics

*Honor Whiteman*

Published: Monday 1 May 2017

Виявлено зв'язок між використанням антибіотиків у ранні терміни вагітності і підвищенням ризику викидня.

У новому дослідженні після встановлення можливості деяких груп препаратів подвоювати ризик викидня висловлено припущення про необхідність перегляду рекомендацій з використання антибіотиків у ранні терміни вагітності.

Дослідниками з університету Монреалю в Канаді доведено зв'язок між використанням

макролідів, фторхінолонів, тетрациклінів, деяких інших поширених антибіотиків у ранні терміни вагітності і підвищеним ризиком викидня.

Отримані результати опубліковано в журналі Канадської медичної асоціації.

Мимовільним викиднем визначено спонтанну втрату плода до 20 тижнів вагітності.

За словами Юніс Кеннеді Шрайвер із Національного інституту дитячого здоров'я і розвитку людини, частота переривання вагітності становить близько 15–20% жінок, які знають про

свою вагітність, і є найбільш характерною для жінок у віці від 35 років.

Більшість усіх викиднів викликані хромосомними порушеннями плода. До інших факторів, які можуть підвищити ризик викидня, належать діабет, синдром полікістозних яєчників, ожиріння та інфекційні фактори.

Співавтором дослідження доктором Аник Берарді (факультет фармакології Університету Монреалю) зазначено, що антибіотики широко використовуються під час вагітності для лікування інфекцій. Проте дані досліджень, які оцінюють їх безпеку, дають суперечливі результати.

У попередніх дослідженнях виявлено зв'язок між використанням антибіотиків під час вагітності і ризиком викидня, однак дослідниками зазначено, що ці дані мають деякі обмеження.

Доктором Берарді і колегами здійснено спробу вирішити ці проблеми в новому дослідженні: «Ми прагнули виявити кількісний зв'язок між впливом антибіотиків під час вагітності та ризиком мимовільного абортів, беручи до уваги методологічні обмеження попередніх досліджень».

Отримані результати можуть бути підставою для перегляду керівних принципів для застосування антибіотиків під час вагітності.

Дослідниками розглянуто дані, отримані з Quebec Pregnancy Cohort у 1998–2009 рр., які

включали 8,702 жінок у віці 15–45 років, у яких відбувся мимовільний викидень у середньому гестаційному віці 14 тижнів. Дані порівняно з 87,020 випадками з групи контролю.

Вплив антибіотикотерапії на ранніх термінах вагітності виявлено у 1428 (16,4%) жінок, які мали викидень, і 11,018 (12,6%) групи контролю.

Встановлено, що застосування деяких антибіотиків на ранніх термінах вагітності збільшує ризик викидня удвічі.

Використання макролідів — за винятком еритроміцину — на початку вагітності пов'язане з підвищеним ризиком викидня, як і хінолонів, тетрацикліну, сульфаніламідів і метронідазолу.

Нітрофурантоїн — антибіотик, що широко використовується для профілактики і лікування інфекцій сечових шляхів, не був пов'язаний з великим ризиком викидня.

Зазначено, що розмір вибірки, достовірність даних про заповнення рецепту на антибіотики, а також інформація про викидень, є одними з ключових переваг дослідження.

Проте наголошено, що істотним обмеженням є те, що тяжкість інфекції спричинила викидень.

При ретельному аналізі даних авторами зроблено висновок, що отримані результати ставлять під сумнів безпеку застосування антибіотиків у ранніх термінах вагітності.

*Рубрику підготував к.мед.н. Огородник А.А.*

УДК 616.831-001.8-005.4-053.31-036-073.432.19-074:543.544.5.068.7:577.122.3

Г.О. Яновська, О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, О.П. Здыбська

## Зміни метаболізму амінокислот при перинатальній гіпоксично-ішемічній енцефалопатії та їх залежність від ступеня морфологічних змін головного мозку за даними нейросонографії

Харківський національний медичний університет, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):102-107; doi 10.15574/PP.2017.70.102

**Мета** — вивчити зміни рівнів амінокислот крові при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії залежно від тяжкості морфологічних змін головного мозку. **Пацієнти і методи.** Обстежено 60 новонароджених у гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та 17 відносно здорових новонароджених; проведено дослідження вільних амінокислот крові, нейросонографію.

**Результати.** У новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією достовірно частіше були підвищеними рівні глутамату, гліцину, участь яких у патогенезі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії доведено, а також метіоніну і амінокислот, які беруть участь в енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові: аланін, валін, треонін, лейцин. Зниженими частіше були рівні триптофану і тирозину, які можуть бути субстратом для синтезу нейромедіаторів.

Зміни амінокислот відрізнялися залежно від тяжкості морфологічних змін мозку: при перивентрикулярній ішемії легкого ступеня частіше підвищувалися рівні треоніну, ізолейцину і валіну; ймовірно, це результат їхньої участі в енергетичному метаболізмі і глюконеогенезі та демонструє роботу компенсаторних механізмів у відповідь на гіпоксію. При перивентрикулярній ішемії тяжкого ступеня достовірно частіше знижувалися рівні тирозину, триптофану, треоніну, ізолейцину, гістидину, що може бути наслідком «виснаження» енергетичного і нейротрансмітерного обміну та/або підвищеної потреби.

**Висновки.** Наші дані підтверджують участь амінокислот у патогенезі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та в роботі компенсаторних механізмів. Найбільш часто були змінені амінокислоти, задіяні в процесах нейротрансмісії та енергетичному метаболізмі. Виявлені зміни амінокислот при перивентрикулярній ішемії тяжкого ступеня можуть свідчити про виснаження цих процесів.

**Ключові слова:** гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, амінокислоти, нейросонографія.

## Metabolic changes of amino acids in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and their dependence on the severity of morphological changes in the brain according to neurosonography

G.O. Yanovskaya, O.Ya. Grechanina, Yu.B. Grechanina, O.P. Zdybskaya

Kharkov National Medical University, Ukraine

**Purpose** — to study changes in blood amino acid levels in hypoxic-ischemic encephalopathy, depending on the severity of morphological changes in the brain.

**Materials and methods.** A total of 60 newborns in the acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy and 17 relatively healthy newborns were examined; a study of blood free amino acids, neurosonography were performed.

**Results.** In neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy, the levels of glutamate, glycine, whose participation in the pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy has been proven, as well as methionine and amino acid, which participate in energy metabolism and maintain a constant blood glucose level: alanine, valine, threonine, leucine, were more often significantly increased. Reduced levels were more often of tryptophan and tyrosine, which can be a substrate for the synthesis of neurotransmitters.

The dependence of changes in amino acids on the severity of morphological changes in the brain was revealed: in periventricular ischemia of a mild degree, the levels of threonine, isoleucine and valine more often increased; probably, this is the result of their participation in the energy metabolism and gluconeogenesis, and demonstrates the work of compensatory mechanisms in response to hypoxia. In patients with severe periventricular ischemia, the levels of tyrosine, tryptophan, threonine, isoleucine, and histidine significantly more often decreased, which may be the result of "depletion" of energy and neurotransmitter metabolism, and/or increased need.

**Conclusions.** Our data confirms the active participation of amino acids in pathogenesis and mechanisms of compensation for hypoxic-ischemic encephalopathy. The amino acids involved in the processes of neurotransmission and energy metabolism were most often changed. The revealed changes in the amino acids in the case of a severe hypoxic-ischemic encephalopathy can indicate the depletion of these processes.

**Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy, amino acids, neurosonography.

## Изменения метаболизма аминокислот при перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии и их зависимость от тяжести морфологических изменений головного мозга по данным нейросонографии

А.А. Яновская, Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Е.П. Здыбская

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

**Цель** — изучить изменения уровней аминокислот крови при гипоксически-ишемической энцефалопатии в зависимости от тяжести морфологических изменений головного мозга.

**Пациенты и методы.** Обследованы 60 новорожденных в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии и 17 относительно здоровых новорожденных; проведено исследование свободных аминокислот крови, нейросонография.

**Результаты.** У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией достоверно чаще были повышенными уровни глутамата, глицина, участие которых в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии доказано, а также метионина и аминокислот, которые участвуют



в энергетическом метаболизме и поддержании постоянного уровня глюкозы крови: аланин, валин, треонин, лейцин. Сниженными были чаще уровни триптофана и тирозина, которые могут быть субстратом для синтеза нейромедиаторов.

Выявлена зависимость изменений аминокислот от тяжести морфологических изменений мозга: при перивентрикулярной ишемии легкой степени чаще повышались уровни треонина, изолейцина и валина; вероятно, это результат их участия в энергетическом обмене и глюконеогенезе и демонстрирует работу компенсаторных механизмов в ответ на гипоксию. При перивентрикулярной ишемии тяжелой степени достоверно чаще снижались уровни тирозина, триптофана, треонина, изолейцина, гистидина, что может быть следствием «истощения» энергетического и нейротрансмиссионного обмена и/или повышенной потребности.

**Выводы.** Наши данные подтверждают активное участие аминокислот в патогенезе и механизмах компенсации при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Наиболее часто были изменены аминокислоты, участвующие в процессах нейротрансмиссии и энергетическом обмене. Выявленные изменения аминокислот при перивентрикулярной ишемии тяжелой степени могут свидетельствовать об истощении этих процессов.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия, аминокислоты, нейросонография.

## Вступ

За даними Міжнародного консенсусу з реанімації новонароджених (МКРН; 2000), щорічно у світі помирає понад 5 млн новонароджених, і в 19% випадків причиною смерті є асфіксія. Наслідки перинатальних уражень головного мозку є основною причиною інвалідизації та дезадаптації дітей [6].

Роль і взаємодія метаболічних шляхів у патогенезі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) продовжує вивчатися. Гіпоксія-ішемія (ГІ) призводить до підвищення проникності клітинних мембран, загибелі нейронів і гліальних клітин унаслідок некрозу та апоптозу; порушує гематоенцефалічний бар'єр; ініціює процеси, що включають ексайтотоксичність, окислювальний стрес і недостатність мітохондрій [2, 6].

Багаточисельні дослідження вказують на величезну роль амінокислот (АК) у регуляції діяльності нервової системи та патогенезі ГІЕ. Глутамат, що надмірно вивільняється при загибелі нейронів, перезбуджує глутаматні NMDA (N-метил-D-аспартат) — рецептори. Це призводить до деполаризації мембрани, припливу хлоридів і кальцію в клітину, провокує демієлінізуючі процеси, апоптоз [6, 9]. Перезбудження NMDA-рецепторів також порушує епігенетичну регуляцію (деметилування) активності D-аспартат-оксидази; стійке підвищення рівня D-аспартату крові корелює з появою дистрофічних змін у мозку [7].

У гострому періоді ішемії виявляється дисбаланс амінокислот у бік збільшення збуджувачих (аспартат і глутамат) та зменшення гальмівних (гліцин, пролін, таурин) [4]. Доведено нейротрансмітерну роль серину, який може зв'язуватись із NMDA-рецепторами та впливати на ексайтотоксичність [10]. Виявлено нейропротекторні властивості таурину, який в експерименті «пом'якшував» морфологічні пошкодження при ГІ [11]. Описано також зниження рівнів гістидину і цистину, які виконують функцію природних антиоксидантів [4].

За останні роки в дослідженнях метаболізму мозку після перинатальної гіпоксії виявлено ряд змін: тривалу депресію метаболізму мітохондрій; порушення функції астроцитів — пошкоджені астроцити не можуть активніше поглинати глутамат у відповідь на його масове вивільнення, що сприяє ексайтотоксичності, страждає синтез нейротрансмітерів в астроцитах. Знижується активність пентозофосфатного шляху окислення глюкози, що може підвищувати чутливість мозку до окислювального стресу [8]. Порушення роботи антиоксидантних систем знижує захист клітин мозку від активних форм кисню, що підвищує ризик таких ускладнень, як церебральний параліч та епілепсія [13]. Повторні неонатальні судоми також можуть поглиблювати ураження мозку; в їх патогенезі відіграє роль дефіцит енергії в нейроні, дефіцит гамма-аміномасляної кислоти і надлишок збуджувачих трансмітерів [6]. При судомному синдромі відмічається прогресуюче зниження окисного метаболізму мітохондрій. Виявлено підвищену сприйнятливості до ГІ мозку самців — в їх мітохондріях удвічі сильніше порушується окисне фосфорилування, а ендогенний антиоксидант глутатіон на 30% нижче, ніж у самок. Це має негативний вплив на відстрочені наслідки [12].

Під дією ГІ в мозку можуть відбуватися такі морфологічні зміни: селективний або дифузний некроз нейронів, перивентрикулярна лейкомаляція, крововиливи. Але не виявлено прямої залежності між тривалістю кисневого дефіциту та ступенем ураження мозку. Важливу роль відіграє толерантність мозку до пошкоджуючої дії ГІ, на яку можуть впливати різні фактори, в тому числі вивільнення збуджувачих амінокислот (передусім глутамату), лактат-ацидоз. Блокада АТФ-залежних каналів K<sup>+</sup> підвищує толерантність мозку до гіпоксії. Незрілий мозок є надзвичайно вразливим і водночас має високий потенціал компенсації в перші дні і тижні життя дитини. Рання діагно-

стика дає змогу проводити профілактики вторинних мозкових розладів [3].

**Мета** роботи — вивчити зміни рівнів АК при ГЕ та їх залежність від морфологічних змін із боку центральної нервової системи (ЦНС) за даними нейросонографії (НСГ).

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 77 дітей віком до 1 місяця, розділених на дві групи: I група — діти в гострому періоді ГЕ ( $n=60$ ); II група — діти без ознак ГЕ ( $n=17$ ).

Усім дітям проведено комплексне обстеження, включаючи дослідження вільних АК крові методом високоефективної рідинної хроматографії на апараті WATERS MODEL 510 HPLC PUMP, виробник MILLIPORE CORPORATION, США. Вивчено 25 вільних АК: аспарат (АСП), глутамат (ГЛУ), аспарагін (АСН), глутамін (ГЛН), триптофан (ТРИ), гліцин (ГЛІ), серин (СЕР), таурин (ТАУ), метіонін (МЕТ), цистин (ЦИС), гістидин (ГІС), цитрулін (ЦИТ), треонін (ТРЕ), аланін (АЛА), аргінін (АРГ), пролін (ПРО), гідроксипролін (Г-ПРО),  $\alpha$ -амінобутират (ААБ), валін (ВАЛ), ізолейцин (ІЛЕ), лейцин (ЛЕЙ), фенілаланін (ФА), тирозин (ТИР), орнітин (ОРН), лізин (ЛІЗ).

При НСГ розрізняли такі ступені тяжкості перивентрикулярної лейкомаляції — ПВЛ (de Vries L.S., 1994):

I ступінь — минуше перивентрикулярне підвищення ехоцильності (ППЕ);

II ступінь — ППЕ та дрібні локальні фронтально-парієтальні кісти;

III ступінь — ППЕ та великі перивентрикулярні кістозні ураження.

Статистична обробка експериментальних даних проведена за допомогою програми статистичного аналізу Statistica 6. При порівнянні однорідності груп використано критерії Стюдента та Фішера для перевірки середніх та дисперсії; для порівняння частот показників у групах використано  $\chi^2$  квадрат Пірсона і точний критерій Фішера. Відмінності між порівнюваними величинами вважалися значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених новонароджених у I групі становив  $17,57 \pm 1,04$  доби, у II групі —  $17,9 \pm 1,8$  доби, при порівнянні середніх за допомогою критерію Стюдента  $P_s = 0,91 > 0,05$ . За статтю обстежені діти у двох групах розподі-

лились таким чином: в основній групі було 37 ( $61,7 \pm 6,3\%$ ) хлопчиків і 23 ( $38,3 \pm 6,3\%$ ) дівчинки; у групі контролю: 8 ( $47,2 \pm 12,5\%$ ) хлопчиків, 9 ( $52,9 \pm 12,5\%$ ) дівчаток;  $p_{Fet} = 0,211 > 0,05$ . Проведені розрахунки свідчать про однорідність груп. Стан дітей, обстежених на ГЕ, розцінювався від середнього до дуже тяжкого. Провідними клініко-неврологічними синдромами в дітей із проявами енцефалопатії були: синдром пригнічення ЦНС — у 46 ( $67,7\%$ ) дітей, судомний синдром — у 31 ( $51,7\%$ ) дитини, набряк головного мозку перенесли 29 ( $48,3\%$ ) обстежених дітей.

Проведено оцінку профілю АК крові в обстеженої групи дітей.

У дітей з ГЕ відмічалися достовірні зміни рівнів таких АК (табл. 1): частіше підвищеними були глутамат 20 ( $p = 0,001$ ), аланін 26 ( $p = 0,001$ ), валін 18 ( $p = 0,01$ ), гліцин 10 ( $p = 0,038$ ), треонін 16 ( $p = 0,028$ ); рівень триптофану значно частіше (28 випадків,  $p = 0,000$ ) був зниженим; рівні ізолейцину змінювались і в бік підвищення, і в бік зниження ( $p = 0,007$ ). При порівнянні груп із використанням точного критерію Фішера статистично значущі відмінності виявлялися також для АК: аргінін 15 ( $p_{Fet} = 0,011$ ), лізин 15 ( $p_{Fet} = 0,011$ ), метіонін 20 ( $p_{Fet} = 0,015$ ), тирозин 13 ( $p_{Fet} = 0,015$ ), лейцин ( $p_{Fet} = 0,021$ ), гістидин 11 ( $p_{Fet} = 0,028$ ), цистин ( $p_{Fet} = 0,035$ ).

Ці АК активно залучені до метаболічних процесів, що змінюються в умовах гіпоксії та впливають на функціонування ЦНС. Так, залученість глутамату до патогенезу ГЕ доведена у багаточисельних дослідженнях, його підвищення разом із гліцином співпадає з літературними даними [2, 3, 4, 6]. Виявлені нами зміни гістидину і цистину можуть бути пов'язані з порушенням роботи антиоксидантних систем, до яких вони залучені; їх зниження при гострих ураженнях мозку також були описані [4]. При порівнянні середніх рівнів АК відмічалось статистично значуще підвищення рівня аспартату ( $P_s = 0,004$ ), що також співпадає з літературними даними; однак частота змін рівнів аспартату не була достовірною. Виявлені підвищення рівнів аланіну і валіну можуть відображати компенсаторні зміни при ГЕ в енергетичному метаболізмі, в якому вони беруть активну участь — аланін як складова частина коензиму А, валін у циклі лимонної кислоти. Крім того, аланін та амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (валін, ізолейцин) беруть участь у глюконеогенезі, стаючи джерелом глюкози та нормалізуючи її коливання при ГЕ [1, 5].

Таблиця 1

## Зміни рівнів амінокислот в обстежених дітей

АК	I група (n=60)		II група (n=17)		P	p <sub>Fet</sub>	I група (n=60)	II група (n=17)	P <sub>s</sub>
	↓	↑	↓	↑			M±m, %	M±m, %	
АСП	5	5	0	0	0,196		0,020±0,002	0,007±0,0007	0,004*
ГЛУ	3	20	0	0	0,01*	0,001*	0,103±0,009	0,049±0,004	0,003*
АСН	5	7	0	0	0,133	0,038*	0,056±0,004	0,052±0,004	0,54
ГЛН	1	7	0	0	0,282		0,500±0,027	0,544±0,036	0,32
АЛА	4	26	0	0	0,001*	0,001*	0,401±0,024	0,292±0,012	0,019*
СЕР	3	3	0	0	0,40		0,124±0,008	0,120±0,008	0,81
ГЛІ	0	10	1	0	0,038*	0,24	0,252±0,013	0,208±0,010	0,081
ТРЕ	8	16	0	1	0,028*	0,0057*	0,151±0,012	0,142±0,011	0,67
ГПРО	0	11	0	1	0,21		0,048±0,005	0,047±0,005	0,85
ПРО	3	2	0	0	0,47		0,175±0,012	0,165±0,018	0,68
ГІС	11	2	0	0	0,11	0,028*	0,055±0,003	0,051±0,004	0,48
АРГ	1	15	0	0	0,057	0,011*	0,080±0,007	0,054±0,006	0,044*
ОРН	0	5	0	0	0,22		0,108±0,010	0,091±0,009	0,41
ЦИТ	14	1	1	0	0,227		0,018±0,002	0,020±0,003	0,38
ААБ	6	1	0	0	0,336		0,013±0,002	0,010±0,001	0,20
ТИР	13	2	0	0	0,071	0,015*	0,071±0,005	0,079±0,007	0,40
ФЕН	1	4	0	0	0,47		0,055±0,003	0,043±0,003	0,036*
ТРИ	28	6	0	0	0,000*	0,0000*	0,033±0,003	0,041±0,003	0,19
ЛІЗ	1	15	0	0	0,057	0,011*	0,185±0,015	0,154±0,011	0,36
МЕТ	1	20	0	1	0,063	0,015*	0,041±0,003	0,037±0,003	0,56
ЦИС	10	8	1	0	0,113	0,035*	0,033±0,003	0,031±0,003	0,73
ТАУ	0	4	0	0	0,274		0,097±0,011	0,074±0,011	0,29
ІЛЕ	13	11	0	0	0,007*	0,0007*	0,058±0,004	0,052±0,004	0,47
ЛЕЙ	3	11	0	0	0,089	0,021*	0,122±0,007	0,102±0,006	0,18
ВАЛ	5	18	0	0	0,010*	0,001*	0,171±0,009	0,146±0,008	0,15

Примітки: 1.\* – статистично значуща різниця (p<0,05) при порівнянні груп; 2. Точний критерій Фішера вказаний тільки при p<0,05 (значуща різниця).

Також спостерігалось достовірно часте підвищення рівня метіоніну. Його метильна група використовується в синтезі фосфатидилхоліну, катехоламінів, карнозину; крім того, метіонін-тРНК задіяна в ініціації процесів трансляції, тобто рівень метіоніну може впливати на регуляцію динамічно метаболічних процесів в організмі, які змінюються при гіпоксії [1, 7]. Триптофан є попередником серотоніну, тирозин залучений до синтезу дофаміну, катехоламінів [1, 5]; вірогідно, зниження рівнів цих амінокислот у багатьох випадках ПЕ може бути наслідком їх активного використання при гострій церебральній катастрофі.

При перевірці наявності зв'язку між змінами АК крові і ступенем ПВЛ за даними НСГ виявлено наступне.

ПВЛ легкого ступеня, діагностована при проведенні НСГ у 22 (36,7%) дітей, частіше

супроводжувалась підвищенням рівнів треоніну 5 (22,7%, p=0,004), ізолейцину 6 (27,3%, p=0,011), а також валіну 11 (50%, p=0,054), які беруть участь в енергетичному метаболізмі і глюконеогенезі; це може бути проявом включення компенсаторних механізмів для корекції метаболічних порушень в умовах гіпоксії.

ПВЛ тяжкого ступеня діагностувалась у 12 (20%) дітей, серед них у сироватці крові виявлялися достовірні зміни рівнів таких АК: частіше зниженими були треонін – 5 (41,7%, p=0,004), ізолейцин – 7 (58,3%, p=0,011), триптофан – 10 (83,3%, p=0,011), гістидин – 5 (41,7%, p=0,041), тирозин – 7 (58,3%, p=0,007). Такі зміни можуть бути наслідком виснаження при гіпоксичному ураженні тяжкого ступеня процесів, що перебігають з їхньою участю, або підвищенням використанням: трео-

Таблиця 2

Сполученості змін амінокислот, для яких виявлено зв'язок із перивентрикулярною лейкомаляцією (I-II-III ступінь) за даними нейросонографії

Група ІА	ПВЛ I ст. (n=22)			ПВЛ II ст. (n=26)			ПВЛ III ст. (n=12)			Похибка Р
	↓	N	↑	↓	N	↑	↓	N	↑	
ТРЕ	1	16	5	1	15	10	5	6	1	0,004*
ТИР	3	19	0	3	21	2	7	5	0	0,007*
ІЛЕ	2	14	6	4	18	4	7	4	1	0,011*
ТРИ	7	10	5	11	14	1	10	2	0	0,011*
ФЕН	1	21	0	0	25	1	0	9	3	0,04*
ГІС	4	16	2	2	24	0	5	7	2	0,041*
ВАЛ	2	9	11	1	19	6	2	9	1	0,054

Примітка: \* – статистично значуща різниця (p<0,05) при порівнянні груп.

нін та ізолейцин задіяні насамперед в енергетичному метаболізмі, триптофан і тирозин, необхідні для синтезу нейротрансмітерів; гістидин бере участь у роботі антиоксидантних систем.

У 3 (25%) дітей з ПВЛ III ступеня відмічалось підвищення рівня фенілаланіну. Можливо, мав місце недостатній синтезу тирозину із фенілаланіну на фоні тяжкої гіпоксії, що може відігравати роль у більш глибокому ураженні клітин мозку через дефіцит медіаторів, попередником яких є тирозин.

### Висновки

Зміни рівнів АК спостерігалися у всіх обстежених дітей у гострому періоді ГІЕ.

Виявлено такі зміни АК: найчастіше підвищеними були рівні нейроамінокислот (глутамат, гліцин), а також аланін, валін, метіонін і лізин, які насамперед задіяні в енергетичному обміні і глюконеогенезі. Частіше зниженими були триптофан і тирозин, які залучені до син-

тезу нейромедіаторів і катехоламінів, а також гістидин і цистин, що виконують функцію природних антиоксидантів.

При гіпоксичному ураженні легкого ступеня (ПВЛ I за даними НСГ) частіше підвищувались треонін, ізолейцин і валін, вірогідно, внаслідок компенсаторного «напруження» роботи мітохондрій; при ураженні мозку тяжкого ступеня (ПВЛ III за даними НСГ) достовірно частіше знижувались тирозин, триптофан, треонін, ізолейцин, гістидин, що може бути наслідком «виснаження» енергетичного та нейротрансмітерного метаболізму.

Виявлені зміни можуть відображати метаболічні зміни при ГІЕ та механізми компенсації.

### Перспективи подальших досліджень

Ми вважаємо доцільним проводити оцінку змін АК крові разом з органічними сполуками сечі (газова хроматографія) та їх залежність від клініко-морфологічних змін, для більш глибокого вивчення взаємодії метаболічних шляхів при ГІЕ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов / А.О. Сырвая, Л.Г. Шаповал, В.А. Макаров [и др.]. — Харьков: Щедра садиба плюс, 2014. — 228 с.
2. Баранов А.А. Детские болезни: учебник / А.А. Баранов, Л.К. Баженова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 2-е изд. — 1008 с.
3. Барышев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барышев. — Москва: Триада-Х, 2001. — С. 251—303.
4. Стан нейроамінокислот у хворих у гострому періоді інфаркту мозку з когнітивними порушеннями / І.С. Зозуля, В.І. Боброва, М.П. М'ясникова [та ін.] // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 7 (37).
5. Северин С.Е. Биологическая химия: учебник / С.Е. Северин. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 2-е изд. — 784 с.
6. Шабалов Н.П. Неонатология : учебн. пособие : в 2 т. Т. I / Н.П. Шабалов. — Москва: МЕДпресс-информ, 2004. — 3-е изд., испр. и доп. — 608 с.
7. Age-Related Changes in D-Aspartate Oxidase Promoter Methylation Control Extracellular D-Aspartate Levels and Prevent Precocious Cell Death during Brain Aging / D. Punzo, F. Errico, L. Cristino [et al.] // J. Neurosci. — 2016. — Vol. 36 (10). — P. 3064—3078. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3881-15.2016.
8. Glucose and Intermediary Metabolism and Astrocyte-Neuron Interactions Following Neonatal Hypoxia-Ischemia in Rat / E. Brekke, H.R. Berger, M. Wideroe [et al.] // Neurochem Res. — 2017. — Vol. 42, N 1. — P. 115—132. — doi: 10.1007/s11064-016-2149-9.
9. Identification of Bax-interacting proteins in oligodendrocyte progenitors during glutamate excitotoxicity and perinatal hypoxia-ischemia / S. Simonishvili, M.R. Jain, H. Li [et al.] // ASNNeuro. — 2013. — Vol. 5 (5). — e00131. doi: 10.1042/AN20130027.
10. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia / S.A. Fuchs, C.M. Peeters-Scholte, M.M. de Barse

- [et al.] // Amino Acids. — 2012. — Vol. 43, N 1. — P. 355—363. — doi: 10.1007/s00726—011—1086—9.
11. Neuroprotective actions of taurine on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats / X.Y. Zhu, P.S. Ma, W. Wu, R. Zhou [et al.] // J. brain-resbull. — 2016. — Vol. 124. — P. 295—305. — doi: 10.1016/06.010.
12. Sex-dependent mitochondrial respiratory impairment and oxidative stress in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / T.G. Demarest, R.A. Schuh, J. Waddell, M.C. McKenna, G. Fiskum // J Neurochem. — 2016. — Jun.; Vol. 137 (5). — P. 714—729. — doi: 10.1111/jnc.13590. Epub 2016 May 6.
13. The association between antioxidant enzyme polymorphisms and cerebral palsy after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy / K. Esih, K. Goricar, V. Dolzan [et al.] // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2016. — Jun. 2. — pii: S1090—3798(16)30075—7. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.018.

### Сведения об авторах:

**Яновская Анна Алексеевна** — заочный аспирант каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13; тел. (057) 700-32-17.  
**Гречанина Елена Яковлевна** — член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф. каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13.  
**Гречанина Юлия Борисовна** — д.мед.н., зав. каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13.  
**Здзидская Елена Петровна** — к. мед.н., доц. каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13.  
Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.

### НОВОСТИ

#### Ученые вычислили терапию, программирующую ребенка на гомосексуальность еще до родов

Каждый пятый из пациентов, подвергшихся воздействию прогестерона в пренатальный период, заявил о своих сексуальных девиациях. Профилактика спонтанных выкидышей дополнительными дозами полового гормона прогестерона увеличивает вероятность гомосексуальных наклонностей будущего ребенка.

Об этом сообщили ученые Института Кинси (США), исследовав жизнь 34-х датчан, чьи матери принимали гормоны во время беременности. В своей работе они использовали данные о 17 мужчинах и 17 женщинах — жителей Копенгагена, 1959–1961 года рождения, матери которых во время беременности потребляли прогестерон. В ходе сбора информации исследователи получали анкеты, которые составляли сами респонденты, и записи бесед с психологом. Результаты сравнивались с контрольной группой по 14-ти физическим, медицинским и социально-экономическим факторам. Особое внимание уделялось сексуальной ориентации, самоидентификации, и сексуальному опыту.

Выяснилось, что респонденты, чьи матери принимали прогестерон, реже, чем члены контрольной группы,

описывали свою половую ориентацию как гетеросексуальную. Каждый пятый из пациентов, подвергшихся воздействию прогестерона в пренатальный период, заявил о своих сексуальных девиациях. В любом случае, к 25 годам 24,2% исследуемой группы прибегали к гомосексуальной связи, причем 29,4% оказались убежденными гомосексуалистами а 17,6% — бисексуалами.

Напомним, прогестерон является натуральным половым гормоном, играющим огромную роль в физиологии женщин. В частности, он участвует в нормализации менструального цикла, способствует сохранению беременности и развитию нервной системы плода, а также регулирует общее производство половых и стероидных гормонов. Прогестерон часто назначается врачами для предотвращения выкидышей, преждевременных родов и для увеличения веса будущих новорожденных. Однако, если результаты исследований верны, то пренатальное воздействие прогестерона имеет побочный эффект — изменение сексуального поведения человека, хотя проявляется оно лишь спустя многие годы.

*Источник: med-expert.com.ua*

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

## Фактори ризику та їх вплив на результати хірургічного лікування низької природженої обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):108-112; doi 10.15574/PP.2017.70.108

**Мета** — дослідити фактори ризику та їх вплив на результати хірургічного лікування низької природженої обструкції тонкої кишки в новонароджених дітей.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 35 новонароджених дітей із низькою природженою обструкцією тонкої кишки та протоколів аутопсій дітей, які померли після хірургічного лікування. Для дослідження впливу різних чинників на смертність серед цих новонароджених усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1-ї групи увійшли діти з низькою природженою обструкцією тонкої кишки, які одужали після оперативного лікування (n=20). До 2-ї групи зараховано новонароджених із низькою природженою обструкцією тонкої кишки, які померли після проведеного хірургічного лікування (n=15).

**Результати.** За результатами нашого дослідження, такі чинники, як пренатальне виявлення вади, народження в умовах перинатального центру, гестаційний вік та вага дитини при народженні, наявність природжених та хірургічних післяопераційних ускладнень, не мали достовірного впливу на летальність ( $P>0,05$ ). Внутрішньоутробне інфікування, вік на момент проведення первинного оперативного втручання, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність статистично достовірно впливали на смертність новонароджених дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки ( $P<0,05$ ).

**Висновки.** Факторами, які впливають на результати лікування новонароджених дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки, є внутрішньоутробне інфікування, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність, а також невчасне проведення оперативного лікування.

**Ключові слова:** низька природжена обструкція тонкої кишки, атрезія, смертність, новонароджені діти.

### Risk factors and their influence on surgical results of congenital jejunioleal obstruction in infants

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

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

**Purpose** — to investigate the risk factors and their impact on the surgical results of jejunioleal obstruction in newborns.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of 35 infants with jejunioleal obstruction and autopsy protocols of children who died after surgery was conducted. To study the influence of various factors on mortality among these infants, all patients were divided into two groups. Children with jejunioleal obstruction who recovered after surgery were enrolled in the 1st group (n=20). In the 2nd group infants with jejunioleal obstruction who died after surgery were included (n=15).

**Results.** According to our study, the impact of prenatal diagnosis, delivery in the perinatal center, term of gestation and birthweight, congenital disorders and surgical postoperative complications was statistically invalid in terms of mortality ( $P>0.05$ ). Intrauterine infection, age at the time of primary surgery, sepsis, respiratory and cardiovascular failure made statistically significant impact on mortality in newborns with jejunioleal obstruction ( $P<0.05$ ).

**Conclusions.** Failure to conduct timely surgery, age at time of primary surgery, intrauterine infection, sepsis, respiratory and cardiovascular failure are factors that influence on outcomes in newborns with jejunioleal obstruction.

**Key words:** congenital jejunioleal obstruction, atresia, mortality, newborns.

### Факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения низкой врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей

А.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

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

**Цель** — исследовать факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения низкой врожденной обструкцией тонкой кишки у новорожденных детей.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 35 новорожденных детей с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки и протоколов вскрытий детей, умерших после проведенного хирургического лечения. Для исследования влияния различных факторов на смертность среди этих новорожденных все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли дети с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки, которые выздоровели после проведения оперативного лечения (n=20). Во 2-ю группу отнесены новорожденные с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки, умершие после проведенного хирургического лечения (n=15).

**Результаты.** По результатам нашего исследования, такие факторы, как пренатальное выявление врожденной обструкции тонкой кишки, рождение в условиях перинатального центра, гестационный возраст и вес ребенка при рождении, наличие врожденных и хирургических послеоперационных осложнений, не имели существенного влияния на летальность ( $P>0,05$ ). Внутриутробное инфицирование, возраст на момент проведения первичного оперативного вмешательства, сепсис, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность статистически достоверно влияли на смертность новорожденных детей с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки ( $P<0,05$ ).

**Выводы.** Факторами, которые влияют на результаты лечения новорожденных детей с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки, является внутриутробное инфицирование, сепсис, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, а также несвоевременное проведение оперативного лечения.

**Ключевые слова:** низкая врожденная обструкция тонкой кишки, атрезия, смертность, новорожденные дети.

**Вступ**

Низька природжена обструкція тонкої кишки (ПОТК) характеризується наявністю повного або часткового порушення її прохідності та потребує невідкладного хірургічного лікування в новонародженій дитині. ПОТК є вітальною вадою розвитку, тому, незважаючи на сучасні досягнення в дитячій хірургії та інтенсивній терапії, летальність при цій ваді залишається високою. Найменший рівень смертності, на рівні 5–10%, досягнутий у Сполучених Штатах Америки та країнах Західної Європи [10, 13]. Вищий рівень смертності спостерігається в Індії, країнах Східної Європи та Африки і сягає 28,5–66,7% [5, 9]. За даними літератури, залишаються невирішеними питання щодо чинників, які впливають на смертність серед новонароджених із низькою ПОТК, а результати досліджень різних авторів є суперечливими [2, 3, 4, 7, 8, 11, 12]. З огляду на це нами проведено власне ретроспективне дослідження факторів ризику та їх впливу на результати хірургічного лікування в новонароджених дітей із низькою природженою обструкцією тонкої кишки.

**Матеріали та методи дослідження**

Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 35 новонароджених дітей з низькою ПОТК, які знаходились на лікуванні в хірургічному відділенні ДУ «ІПАГ НАМН України», за період 1988–2017 рр. Після оперативної корекції ПОТК 15 дітей померли. Проаналізовано дані 10 протоколів аутопсій померлих дітей. У 5 випадках патолого-анатомічне дослідження не здійснено через відмову батьків із релігійних причин. Усім пацієнтам виконано оперативне лікування. Для дослідження впливу різних чинників на смертність новонароджених із низькою

ПОТК усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1-ї групи увійшли діти, які одужали після оперативної корекції вади (n=20; 57,2%). Серед пацієнтів цієї групи діагностовано атрезію голодної кишки I типу (n=1), III (a) типу (n=2), III (b) типу (n=1), IV типу (n=2) та атрезію здухвинної кишки II типу (n=3), III (a) типу (n=5), III (b) типу (n=1), IV типу (n=3), а також випадок компресійного стенозу (n=1) та кістозного подвоєння здухвинної кишки (n=1). До 2-ї групи включено новонароджених із низькою ПОТК, які померли після хірургічного лікування (n=15; 42,8%). Низька ПОТК у цих пацієнтів спричинена атрезією голодної кишки III (a) типу (n=4) і IV типу (n=2) та атрезією здухвинної кишки II типу (n=4), III (a) типу (n=3), III (b) типу (n=1) та IV типу (n=1). У пацієнтів двох груп вивчено такі показники: частоту пренатального виявлення вади, частоту народження в умовах перинатального центру, гестаційний вік та вагу дітей при народженні, частоту природжених ускладнень і внутрішньо-утробного інфікування, вік на момент проведення первинного оперативного лікування, частоту хірургічних ускладнень, сепсису, дихальної та серцево-судинної недостатності. Оцінку статистичної значущості різниці між порівнюваними групами здійснено за U-критерієм Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test) та критерієм хі-квадрат (Chi-squared test). Значення P<0,05 вважалися достовірними. З огляду на те, що в значній частині дітей аутопсія не проводилась, дані патолого-анатомічних розтинів не враховувались при проведенні статистичної оцінки результатів дослідження.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Отримані результати наведено в таблицях 1 та 2 у вигляді абсолютних та відсоткових

Таблиця 1

**Перинатальні дані дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки**

Група	Частота пренатального виявлення вади	Народжені в перинатальному центрі	Гестаційний вік при народженні (тиж) M±m	Вага при народженні (г) M±m	Частота природжених ускладнень	Частота ВУ інфікування
1	14 (70%)	15 (75%)	37,79±1,44	2983,16±489,65	5 (25%)	2 (10%)*
2	7 (46,7%)	7 (46,7%)	36,23±2,65	2785,00±691,65	7 (46,7%)	8 (53,3%)*

Примітки: M – середнє значення; m – середньоквадратичне відхилення; \* – значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних групах.

Таблиця 2

**Клінічні дані дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки**

Група	Вік на момент операції (дів) M±m	Частота хірургічних ускладнень	Частота сепсису	Частота вираженої дихальної недостатності	Частота серцево-судинної недостатності
1-ша	1,25±0,55*	5 (25%)	4 (20%)*	5 (25%)*	0*
2-га	3,06±4,25*	5 (33,3%)	11 (73,3%)*	13 (86,7%)*	6 (40%)*

Примітки: M – середнє значення; m – середньоквадратичне відхилення; \* – значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних групах.

показників, а також середніх значень і середньоквадратичних відхилень.

Діти з 1-ї групи, які одужали після проведення оперативної корекції вади ( $n=20$ ; 57,2%), у 70% випадків ( $n=14$ ) мали пренатально установлений діагноз шляхом проведення ультразвукового дослідження плода. 75% дітей ( $n=15$ ) цієї групи народилися в умовах перинатального центру «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», їм надавалась спеціалізована хірургічна допомога з перших хвилин життя. Гестаційний вік у середньому становив  $37,79 \pm 1,44$  тижня, а вага при народженні —  $2983,16 \pm 489,65$  г. Природжені ускладнення (внутрішньоутробна перфорація, перитоніт) відмічались у 25% ( $n=5$ ) дітей, а внутрішньоутробне інфікування — у 10% ( $n=2$ ). Первинне оперативне втручання проводилося в середньому у віці  $1,25 \pm 0,55$  доби, а частота післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) становила 25% ( $n=5$ ). Дихальна недостатність III ступеня відмічалася у 25% ( $n=5$ ), а сепсис — у 20% ( $n=4$ ) дітей. Серцево-судинна недостатність у пацієнтів цієї групи не спостерігалася.

Діти з 2-ї групи, які померли після проведення хірургічного лікування ( $n=15$ ; 42,8%), мали пренатально встановлений діагноз лише у 46,7% випадків ( $n=7$ ). В умовах перинатального центру народилися 46,7% цих дітей ( $n=7$ ), інші діти були транспортовані до хірургічного відділення після народження та постнатального виявлення вади в інших пологових будинках та дитячих лікувальних закладах України. Їх гестаційний вік у середньому становив  $36,23 \pm 2,65$  тижня, а вага при народженні —  $2785,00 \pm 691,65$  г. Природжені ускладнення (внутрішньоутробна перфорація, перитоніт) відмічались у 46,7% ( $n=7$ ) дітей, а внутрішньоутробне інфікування — у 53,3% ( $n=8$ ). Первинне оперативне втручання проводилося в середньому у віці  $3,06 \pm 4,25$  доби, а частота післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) дорівнювала 33,3% ( $n=5$ ). Дихальна недостатність III ступеня відмічалася у 86,7% ( $n=13$ ), а сепсис — у 73,3% ( $n=11$ ) дітей. Серцево-судинна недостатність ускладнювала перебіг захворювання у 40% ( $n=6$ ) пацієнтів цієї групи.

### Дискусія

ПОТК є вітальною вадою розвитку, тому, незважаючи на сучасні досягнення в дитячій хірургії та інтенсивній терапії, летальність при

цій ваді залишається високою. Найменший рівень смертності, на рівні 5–10%, досягнутий у Сполучених Штатах Америки та країнах Західної Європи [10, 13]. Вищий рівень смертності спостерігається в Індії, країнах Східної Європи та Африки і сягає 28,5–66,7% [5, 9]. Результати досліджень щодо чинників, які впливають на смертність, серед новонароджених із низькою ПОТК, за даними різних авторів, залишаються суперечливими [2, 3, 4, 7, 8, 11, 12].

За результатами досліджень Piper H.G. та співавторів (2008), у групі ризику щодо подовженої тривалості госпіталізації та смертності є новонароджені з вагою при народженні менше 2 кг та діти з наявними асоційованими аномаліями [8]. За отриманими даними, вага при народженні не впливає на результат лікування ( $p=0,3$ ;  $P>0,05$ ), як і гестаційний вік новонароджених ( $p=0,06$ ;  $P>0,05$ ). Після проведених нами попередніх досліджень не встановлено впливу на летальність супутніх асоційованих і множинних вад розвитку ( $P>0,05$ ) [12].

Серед усіх супутніх вад розвитку при інтестинальній атрезії найбільший вплив на смертність чинять природжені вади серця [7]. Незважаючи на те, що в досліджених нами дітей супутні вади серця відмічались лише у 2 (5,7%) випадках, частота серцево-судинної недостатності (ССН) у померлих дітей дорівнювала 40% та достовірно впливала на летальність ( $p<0,01$ ;  $P<0,05$ ). Це пояснюється тим, що ССН у наших пацієнтів переважно виникала вторинно, на тлі прогресування сепсису та дихальної недостатності.

Дослідження Joseph R. Wax та співавторів (2006) показали, що термін встановлення діагнозу атрезії не впливає на тактику лікування та прогноз. Вони також не знайшли зв'язку між пренатальним встановленням діагнозу та зростанням тривалості шпиталізації або тривалістю парентерального харчування [3]. Натомість, інші джерела вказують на те, що невчасно встановлений діагноз може призвести до порушення життєспроможності тонкої кишки (50%), вираженого некрозу та її перфорації (10–20%), порушень водно-електролітного балансу та сепсису [2]. Це підтверджується і даними нашого дослідження. Так, у групі дітей, які померли після проведеного хірургічного лікування, невчасне встановлення діагнозу та пізніше проведення оперативного втручання ( $3,06 \pm 4,25$  проти  $1,25 \pm 0,55$  доби) достовірно впливало на летальність, збільшуючи її ( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ).



Отримані нами результати показали, що пренатальне встановлення діагнозу та проведення родорозриву в умовах перинатального центру не мали достовірного впливу на летальність ( $p=0,2$ ;  $P>0,05$ ). Новонароджені, які мали пренатально установлений діагноз, були народжені в умовах нашого перинатального центру. Їм надавалась спеціалізована хірургічна допомога з перших хвилин життя з наступним проведенням хірургічного лікування в умовах єдиної лікувальної установи, уникаючи етапу транспортування. Незважаючи на відсутність достовірної різниці, летальність серед цих пацієнтів була вдвічі меншою (31,8% проти 61,5%).

У доступній нам літературі ми не знайшли робіт, які б вивчали вплив природжених (внутрішньоутробна перфорація, перитоніт) і післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) на смертність дітей з ПОТК. Ми дослідили ці фактори та виявили, що останні не мали достовірного впливу на летальність ( $p=0,1$  та  $p=0,4$ ;  $P>0,05$ ) у випадку вчасної діагностики та невідкладної корекції хірургічного ускладнень.

Результати досліджень більшості авторів показали, що сепсис є найчастішою причиною, яка обтяжує перебіг захворювання і достовірно впливає на летальність [2, 11, 12]. Серед факторів, які приводять до розвитку сепсису, виділяють синдром короткої кишки (СКК) [4, 7]. Останній пов'язаний з тривалим проведенням парентерального харчування, розвитком холестази та прогресуючої печінкової недостатності, які, своєю чергою, безпосередньо впливають на частоту сепсису та смертності, збільшуючи їх [2, 4, 7, 11].

Серед дітей, які знаходились на лікуванні в нашій установі, СКК діагностувався у 3 (8,6%) дітей. Усі ці діти вижили, а ознаки СКК в усіх випадках були скореговані консервативними методами лікування до віку першого року. Вплив СКК на летальність нами не виявлений, натомість встановлено, що сепсис достовірно підвищував частоту смертності ( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ) у дітей з низькою ПОТК. На нашу думку, факторами, які приводять до розвитку постнатального сепсису, є внутрішньоутробне інфікування та дихальна недостатність, які мають безпосередній вплив на летальність ( $p=0,02$  та  $p=0,02$ ;  $P<0,05$ ).

У нашому дослідженні дихальна недостатність відмічалася у 86,7% дітей, які померли

після проведеного хірургічного лікування. В усіх випадках вона була обумовлена пневмонією. Аспіраційні пневмонії діагностувалися у 2 випадках, у решти пацієнтів мали місце госпітальні пневмонії. В одній дитини спостерігався перебіг пневмонії на тлі кишково-легеневої форми муковісцидозу. За даними протоколів аутопсій, ускладнені госпітальні пневмонії відмічалися у 6 дітей і були представлені деструктивними ( $n=3$ ) та мікозними ( $n=3$ ) запаленнями легень. У новонароджених із поєднаною дихальною та серцево-судинною недостатністю спостерігалось таке ускладнення, як склерема ( $n=4$ ). У цих дітей діагноз встановлений після народження, вони були транспортовані до нашого перинатального центру з ознаками гіповолемічного шоку та розладами водно-електролітного балансу. Усі ці діти померли.

Персистенція сепсису, за даними літератури, призводить до прогресуючої інтоксикації та акцидентальної інволюції тимусу [6]. За даними нашого дослідження, остання виявлялася у 90% померлих дітей, яким проведено аутопсію. Переважно на патолого-анатомічних дослідженнях виявлялась IV фаза інволюції тимусу (атрофія органа). У результаті атрофії тимусу розвивається вторинний імунодефіцитний стан [6]. Це обтяжує перебіг пневмоній, призводить до посилення дихальної недостатності та розвитку вторинної ССН. У дітей, які померли внаслідок сепсису, на аутопсії виявлялися ознаки перитоніту (70%), який клінічно проявлявся симптомами парезу кишечника.

У літературі доповідається про подальше зростання рівня виживання у немовлят з низькою ПОТК у розвинених країнах [1, 10, 13]. Наші результати лікування також продовжують поліпшуватися. Так, серед дітей, які знаходились на лікуванні з приводу низької ПОТК, за період 1988–2005 рр. смертність становила 56,3%. З моменту створення відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей у 2006 р. і дотепер введена в практику та широко застосовується пренатальна діагностика природжених вад розвитку та проведення повного циклу надання спеціалізованої хірургічної допомоги новонародженим в умовах єдиного перинатального центру. Це дало змогу зменшити рівень летальності в дітей із низькою ПОТК удвічі, до 31,6%. Важливу роль у профілактиці смертності та поліпшенні виживання новонароджених

із природженою інтестинальною непрохідністю має також рівень розвитку неонатальної інтенсивної терапії [1].

Таким чином, на наш погляд, для зниження рівня смертності в новонароджених дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки одним із необхідних заходів є планування вагітності, чим забезпечується профілактика внутрішньоутробного інфікування плода, що, своєю чергою, зменшує частоту сепсису та його ускладнень після проведення оперативного лікування. Для попередження розвитку сепсису в післяопераційному періоді слід вживати заходи спрямованих на попередження нозокоміальної інфекції, профілактики пневмоній; проводити хірургічну корекцію вади в

умовах перинатального центру, в оптимальному терміні після народження дитини.

### Висновки

Факторами, які впливають на результати лікування новонароджених дітей із ПОТК, є внутрішньоутробне інфікування, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність, а також невчасне оперативне втручання. Для поліпшення результатів лікування в цих немовлятах необхідно здійснювати профілактику внутрішньоутробних інфекцій, що, своєю чергою, приведе до зменшення частоти сепсису та його ускладнень після операції, яка має проводитись в ургентному порядку в оптимальні терміни після народження дитини.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ameh E.A. Intestinal atresia and stenosis: a retrospective analysis of presentation, morbidity and mortality in Zaria, Nigeria / E.A. Ameh, P.T. Nmadu // *West African Journal of Medicine*. — 2000. — № 19 (1). — P. 39–42.
2. Ashcraft's Pediatric Surgery / G.W. Holcomb III, J.P. Murphy, D.J. Ostlie. — 6th Ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. — 1040 p.
3. Congenital Jejunal and Ileal Atresia Natural Prenatal Sonographic History and Association With Neonatal Outcome / J.R. Wax, T. Hamilton, A. Cartin [et al.] // *Ultrasound Med.* — 2006. — Vol. 25. — P. 337–342.
4. Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia; a study of 114 cases over a 34-year period / T.H. Stollmana, I. de Blaauwa, M.H.W.A. Wijnena [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. — 2009. — Vol. 44, Issue 1. — P. 217–221.
5. Determinants of mortality in neonatal intestinal obstruction in Ile Ife, Nigeria / A.O. Ademuyiwa, O.A. Sowande, T.K. Ijaduola1, O. Adejuyigbe // *African Journal of Paediatric Surgery*. — 2009. — Vol. 6, Issue 1, January-June.
6. Fetal thymic involution: A sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome / E. diNaro, A. Cromi, F. Ghezzi [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2006. — Vol. 194, Issue 1. — P. 153–159.
7. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases / L.K. Dalla Vecchia, J.L. Grosfeld, K.W. West [et al.] // *Arch. Surg.* — 1998. — May; Vol. 133 (5). — P. 490–497.
8. Intestinal atresias: factors affecting clinical outcomes / H.G. Piper, J. Alesbury, S.D. Waterford [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2008. — Jul. 43 (7). — P. 1244–1248.
9. Management of jejunoileal atresias: an experience at eastern Nepal / C. Vikal, Shakya [et al.] // *BMC Surg.* — 2010. — Vol. 10. — P. 35.
10. Nusinovich Y. Long-term outcomes for infants with intestinal atresia studied at Children's National Medical Center / Y. Nusinovich, M. Revenis, C. Torres // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — Sep. 57(3). — P. 324–329.
11. Rescorla F.J. Intestinal atresia and stenosis: analysis of survival in 120 cases / F.J. Rescorla, J.L. Grosfeld // *Surgery*. — 1985. — № 98 (4). — P. 668–676.
12. Sliepov O. Associated Malformations and Mortality in Newborns with Congenital Small-Bowel Obstructions / O. Sliepov, M. Migur, V. Soroka // *Galician medical journal*. — 2016. — Vol. 23, No 3.
13. Trends in the management and outcome of jejuno-ileal atresia / N. Kumaran, K. R. Shankar, D. A. Lloyd [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2002. — Vol. 12. — P. 163–167.

### Сведения об авторах:

**Слепов Алексей Константинович** — д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.  
**Мигур Михаил Юрьевич** — м.л.н.с., врач хирург детского отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Журавель Андрей Олегович** — врач патологоанатом детский патологоанатомического отделения ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
 Статья поступила в редакцию 4.03.2017 г.

А.Г. Бабінцева

## Стан ренальної гемодинаміки у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):113-120; doi 10.15574/PP.2017.70.113

**Мета** — визначити особливості ренальної гемодинаміки в доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості на основі вивчення доплерометричних характеристик кровотоку в головних ниркових артеріях наприкінці першої доби життя.

**Пацієнти та методи.** Проведено клініко-параклінічне обстеження 146 доношених новонароджених, які були розподілені на чотири групи: першу групу становили 22 дитини з клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості та відносно збереженими нирковими функціями; другу групу — 49 дітей з порушеннями періоду ранньої постнатальної адаптації тяжкого ступеня, з яких у 24 дітей спостерігалися зміни функціонального стану нирок (IIA група), у 25 дітей діагностувалося гостре пошкодження нирок (IIB група); групу контролю (III група) — 25 здорових новонароджених дітей. Наприкінці першої доби життя на апараті MyLab™ 25Gold фірми ESAOTE (Італія) з використанням конвексного датчика на частоті 3,5–5,0 МГц здійснено кольорове доплерівське сканування та імпульсно-хвильову доплерографію з вивченням кривих швидкостей кровотоку на головних ренальних артеріях.

**Результати.** Діти з порушеннями процесів адаптації помірного ступеня тяжкості, незважаючи на відсутність клінічних проявів ренальної дисфункції, характеризуються напруженням гемодинамічних процесів у вигляді меншого рівня швидкісних характеристик за відсутності активації вазоконстрикторних механізмів. У новонароджених із клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня та порушеннями функціонального стану нирок на фоні застосування «агресивного» терапевтичного втручання діагностується відносна сталість основних швидкісних і резистивних характеристик, що свідчить про достатню активацію компенсаторних гемодинамічних механізмів. Формування гострого пошкодження нирок у критично хворих новонароджених пов'язане із суттєвими розладами ниркового кровотоку на фоні переважання вазоконстрикції ниркових судин і погіршення загальної ниркової васкуляризації.

**Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність проведення рутинної імпульсно-хвильової доплерографії з визначенням показників кривих швидкостей кровотоку всім пацієнтам неонатальних відділень інтенсивної терапії для визначення стану ренальної гемодинаміки та доклінічної діагностики порушень функціонування нирок у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості.

**Ключові слова:** доношені новонароджені діти, перинатальна патологія, ренальна гемодинаміка, доплерометрія.

### Status of renal hemodynamics in a full-term newborns with perinatal pathology

A.G. Babintseva

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

**Purpose** — to determine the peculiarities of renal hemodynamics in the full-term newborns with perinatal pathology of varying severity on the basis of Doppler ultrasonographic features of the blood flow in the major renal arteries at the end of the first day of life.

**Materials and methods.** Clinical and paraclinical examination of 146 full-term newborns was conducted. The neonates were divided into four groups. The first group included 22 babies with clinical signs of perinatal pathology of a moderate severity and relatively preserved renal functions. The 2nd group comprised 49 babies with adaptation disorders of the early postnatal period, 24 of whom had the renal dysfunction (IIA group) and 25 babies were diagnosed with an acute kidney injury (IIB group). The control group (the 3rd group) included 25 healthy newborns. At the end of the first day of life by means of the apparatus MyLab™ 25Gold, made by ESAOTE (Italy), using a convex sensor on the frequency of 3.5–5.0 MHz color Doppler scanning and pulsed wave Doppler examination were performed with the analysis of velocity curves of the major renal arteries blood flow.

**Results.** In spite of no clinical signs of renal dysfunction, babies with adaptation disorders of moderate severity are characterized by the intensification of hemodynamic processes, which expressed by less velocity without activation of vasoconstrictive mechanisms. Newborns with severe perinatal pathology and renal dysfunction with "aggressive" therapeutic intervention were diagnosed with relative stability of the main velocity and resistant characteristics, which indicate a sufficient activation of compensatory hemodynamic mechanisms. Formation of the acute renal injuries in critically ill neonates is connected with severe disorders of the renal blood flow together with prevailing of renal vessels vasoconstriction and deterioration of general renal vascularization.

**Conclusions.** The results of research showed the necessity of routine pulsed wave Doppler with detection of the velocity curves of the blood flow in all the patients of neonatal intensive care units with the purpose of determining the status of renal hemodynamics and preclinical diagnosis of impaired renal function in full-term newborns with perinatal pathology of varying severity.

**Key words:** full-term newborns, perinatal pathology, renal hemodynamics, Doppler ultrasound.

### Состояние ренальной гемодинамики у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией

А.Г. Бабінцева

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

**Цель** — определить особенности ренальной гемодинамики у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией разной степени тяжести на основании изучения доплерометрических характеристик кровотока в главных почечных артериях в конце первых суток жизни.

**Пациенты и методы.** Проведено клинико-параклиническое обследование 146 доношенных новорожденных, которые были разделены на четыре группы: первую группу составили 22 ребенка с клиническими проявлениями перинатальной патологии умеренной степени и относительно сохраненными почечными функциями; вторую группу — 49 детей с нарушениями периода ранней постнатальной адаптации тяжелой степени, среди которых у 24 детей наблюдались изменения функционального состояния почек (IIA группа), у 25 детей диагностировалось острое повреждение почек (IIB группа); группу контроля (III группа) составили 25 здоровых новорожденных детей. В конце первых суток жизни с помощью аппарата MyLab™ 25Gold фирмы ESAOTE (Италия) с использованием контекстного датчика при частоте 3,5–5,0 МГц проводилось цветное доплеровское сканирование и импульсно-волновая доплерография с изучением кривых скоростей кровотока в главных ренальных артериях.

**Результаты.** Дети с нарушениями процессов адаптации умеренной степени тяжести, несмотря на отсутствие клинических проявлений ренальной дисфункции, характеризуются напряжением гемодинамических процессов в виде меньшего уровня скоростных характеристик при отсутствии активации вазоконстрикторных механизмов. У новорожденных с клиническими проявлениями перинатальной патологии тяжелой степени и нарушениями функционального состояния почек на фоне использования «агрессивных» терапевтических вмешательств диагностируется относительная стабильность основных скоростных и резистивных характеристик, что свидетельствует о достаточной активации компенсаторных гемодинамических механизмов. Формирование острого повреждения почек у критически больных новорожденных детей связано со значительными расстройствами почечного кровотока на фоне превалирования вазоконстрикции почечных сосудов и ухудшения общей почечной васкуляризации.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости проведения рутинной импульсно-волновой доплерографии с определением показателей кривых скоростей кровотока всем пациентам неонатальных отделений интенсивной терапии для определения состояния ренальной гемодинамики и доклинической диагностики нарушений функционирования почек у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией разной степени тяжести.

**Ключевые слова:** доношенные новорожденные дети, перинатальная патология, ренальная гемодинамика, доплерометрия.

## Вступ

Універсальним пусковим патогенетичним механізмом пошкодження систем органів у новонароджених дітей з перинатальною патологією є кисневе голодування, яке приводить до перерозподілу кардіального викиду, спрямованого на збільшення кровопостачання мозку, серця, наднирників та «обкрадання» нирок, кишечнику та шкіри [5, 7, 8]. Системна гіпотензія, яка супроводжує формування синдрому поліорганного пошкодження на фоні декомпенсації центральних циркуляторних механізмів, спричинює ішемію різних органів новонародженої дитини з подальшим запуском механізмів реперфузії-реоксигенації на фоні патологічного оксидативного стресу, що призводить до клітинного апоптозу / некрозу [5]. За даними літератури, частота гіпоксичного пошкодження нирок у новонароджених дітей, які є пацієнтами неонатальних відділень інтенсивної терапії, становить 30–40% і посідає четверте місце після ураження центральної нервової, серцево-судинної систем та шлунково-кишкового тракту [1, 4, 7]. При цьому функціональний стан нирок визначається ефективністю кровотоку в їх судинному басейні, а темпи прогресування патологічних змін прямо пропорційні тяжкості гемодинамічних порушень [3, 10].

Об'єктивним методом діагностики порушень гемодинаміки різних органів, у тому числі нирок, є проведення ультразвукового дуплексного сканування з якісною (визначення ступеня васкуляризації) та кількісною (реєстрація доплерометричних показників) оцінкою органного кровотоку. Перевагами даного інструментального методу дослідження є висока інформативність, неінвазивність, можливість повторного використання, відсутність іонізуючого навантаження на дитячий організм [3, 6, 10]. Проведення літературного пошуку дало змогу оцінити

існуючі результати досліджень доплерометричних показників, які характеризують нирковий кровоток у доношених дітей з гіпоксично-ішемічною та гіпоксично-травматичною енцефалопатією [1], з постасфіктичним синдромом [2, 7, 8], різними типами гострого пошкодження нирок (ГПН) [4, 11], у доношених та передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості [5, 13]. Слід зазначити, що отримані результати різняться як за абсолютними значеннями відповідних показників, так і за векторами їх змін у динаміці лікування, іноді набуваючи кардинально протилежних значень.

**Мета** роботи — визначити особливості ренальної гемодинаміки в доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості шляхом вивчення доплерометричних характеристик кровотоку в головних ниркових артеріях наприкінці першої доби життя.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне когортне дослідження на базі міської комунальної медичної установи «Клінічний пологовий будинок № 2» м. Чернівці у період з січня 2015 р. по липень 2016 р. У ході дослідження здійснено клініко-параклінічне обстеження 146 доношених новонароджених, які були розподілені на чотири групи. Першу групу становили 22 дитини з клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості та відносно збереженими нирковими функціями. Другу групу — 49 дітей з порушеннями періоду ранньої постнатальної адаптації тяжкого ступеня, з них у 24 дітей спостерігалися зміни функціонального стану нирок (ІА група), у 25 дітей діагностувалося ГПН (ІБ група). Групу контролю (ІІІ група) становили 25 здорових новонароджених дітей.

Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension – SNAP-PE) [14]. Критеріями виключення з дослідження були гестаційний вік менше 37 тижнів, маса тіла менше 2500 г, наявність вроджених вад розвитку сечовидільної системи. Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження комісією з питань біомедичної етики вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Клінічне обстеження новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою з оцінкою стану гострої постнатальної адаптації за шкалою Апгар та визначенням клінічних симптомів перинатальної патології, а також проявів ниркової дисфункції. Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J. G. Jetton та D. J. Askenazi з урахуванням двох критеріїв: збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 год. і/або рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин [9].

Комплексне ультразвукове обстеження дітей проведено на апараті MyLab™ 25Gold фірми ESAOTE (Італія) з використанням конвексного датчика на частоті 3,5–5,0 МГц. Наприкінці першої доби життя здійснено кольорове доплерівське сканування та імпульсно-хвильову доплерографію з визначенням кривих швидкостей кровотоку (КШК) на головних ренальних артеріях (РА), яку візуалізувалися з фланкової області. При вивченні КШК визначено такі параметри: VP (Peak Velocity) – максимальна систолічна швидкість кровотоку (см/с), EDV (End Diastolic Velocity) – мінімальна швидкість кровотоку в діастолу (см/с), Vmn (Mean Velocity) – середня швидкість кровотоку (см/с), SV/SD (systolic velocity/diastolic velocity) – співвідношення максимальної та мінімальної швидкостей кровотоку, PI (Pulsatility index) – пульсаційний індекс, RI (Restrictive index) – індекс резистентності, FVI (Flow-vascularization index) – потоково-васкуляризаційний індекс.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умови нормального розподілу величин (критерій Шапіро–Уїлка >0,05) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) і похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера, кількісних показників із нормальним розподілом – з використанням t-критерію Стюдента. Різниця параметрів вважалася статистично значущою при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

### Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика груп обстеження наведена в таблиці 1. Слід зазначити, що групи були репрезентативними за представленими показниками, що підтверджено відсутністю статистично значущої різниці між групами обстеження.

Результати клінічного обстеження дітей при народженні засвідчили зв'язок ступеня тяжкості перинатальної патології в доношених дітей з низькою оцінкою гострої адаптації за шкалою Апгар. Так, у I групі обстеження наприкінці першої хвилини життя оцінка за шкалою Апгар «4–6» балів відмічалася у 5 (22,7%) дітей, наприкінці п'ятої хвилини життя – в 1 (4,5%) випадку. У ІІА групі обстеження наприкінці першої хвилини життя оцінка за шкалою Апгар «0–3» бали спостерігалася у 2 (8,3%) дітей, оцінка «4–6» балів – у 12 (54,5%) дітей; наприкінці п'ятої хвилини життя оцінка за шкалою

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей груп обстеження, M±m

Показник	ІІІ група (n=25)	І група (n=22)	ІІ група	
			ІІА група (n=24)	ІІБ група (n=25)
Гестаційний вік, тиж.	38,1±1,96	39,0±1,19	38,8±1,35	38,3±1,15
Стать (хлопчики), n (%)	25 (67,5)	68 (54,4)	26 (54,2)	24 (66,7)
Стать (дівчатка), n (%)	12 (32,5)	57 (45,6)	22 (45,8)	12 (33,3)
Маса тіла, г	3411,0±43,59	3380,24±43,4	3367,2±60,78	3388,6±89,0
Довжина тіла, см	53,5±0,24	53,6±0,25	53,3±0,32	53,0±0,45

Апгар «0–3» відмічалася в 1 (4,7%) дитини, оцінка «4–6» балів — в 11 (45,8%) дітей даної групи. У ІІБ групі обстеження наприкінці першої хвилини життя дана оцінка гострої адаптації «0–3» бали спостерігалася у 6 (24,0%) дітей, «4–6» балів — у 10 (40,0%) дітей; наприкінці п'ятої хвилини життя — відповідно у 4 (16,0%) дітей та у 7 (28,0%) дітей даної групи обстеження. Необхідно відмітити, що 10 (41,7%) дітей ІА групи та 9 (36,0%) дітей ІІБ групи народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар, але їхній стан погіршився впродовж перших годин життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики. Оцінка за шкалою Апгар в усіх дітей групи контролю становила «7–9» балів як наприкінці першої, так і наприкінці п'ятої хвилини життя.

Структура основної перинатальної патології в новонароджених дітей І групи обстеження представлена перинатальними пошкодженнями центральної нервової системи (ЦНС) у 14 (63,6%) дітей, гемолітичною хворобою новонароджених — у 4 (18,2%) дітей, неонатальною жовтяницею — у 2 (9,0%) дітей, асфіксією помірного ступеня та діабетичною фетопатією — по 1 (4,5%) випадку. Основними нозологічними одиницями, які зумовили порушення перебігу постнатальної адаптації тяжкого ступеня у дітей ІА групи, було поєднання асфіксії помірного ступеня та синдрому аспірації мезонію — у 6 (25,0%) дітей, асфіксія помірного ступеня — у 5 (20,8%) дітей, перинатальні пошкодження ЦНС — у 5 (20,8%) дітей, набряк мозку — у 3 (12,5%) дітей, синдром аспірації меконію — у 2 (8,4%) дітей, синдром дихальних розладів — у 2 (8,4%) дітей, асфіксія тяжкого ступеня — в 1 (4,2%) дитини. Основні захворювання за нозологічними одиницями, які діагностувалися в дітей ІІБ групи у ранньому неонатальному періоді, представлені перинатальними пошкодженнями ЦНС у 6 (24,0%) дітей, асфіксією помірного ступеня — у 4 (16,0%) дітей, набряком мозку — у 4 (16,0%) дітей, поєднанням асфіксії помірного ступеня та аспірацією меконію — у 3 (12,0%) дітей, синдромом дихальних

розладів — у 3 (12,0%) дітей, асфіксією тяжкого ступеня — у 2 (8,0%) дітей, поєднанням асфіксії тяжкого ступеня та аспірації меконію — у 2 (8,0%) дітей, синдромом аспірації меконію — в 1 (4,0%) дитини. Новонароджені діти групи контролю характеризувалися задовільним перебігом періоду ранньої постнатальної адаптації.

Слід зазначити, що, незважаючи на відсутність статистично значущої різниці у частоті нозологічних форм захворювань між ІА та ІІБ групами, у доношених дітей з ГПН відмічався більш виражений ступінь тяжкості перинатальної патології, зокрема, клінічні прояви поліорганного пошкодження. Так, перебіг основного захворювання був ускладнений розвитком артеріальної гіпотензії у 8 (33,3%) дітей ІА групи та у 18 (72,0%) дітей ІІБ групи ( $p < 0,05$ ), розладами мікроциркуляції, які характеризувалися позитивним симптомом «білої плями», — відповідно у 5 (20,8%) дітей та у 18 (72,0%) дітей ( $p < 0,05$ ), гастро-інтестинальними розладами — відповідно у 7 (29,2%) дітей та у 17 (68,0%) дітей ( $p < 0,05$ ), геморагічним синдромом — відповідно у 2 (8,3%) дітей та у 8 (32,0%) дітей випадків ( $p < 0,05$ ). Порушення функціонування нервової системи у вигляді судомного синдрому спостерігалася у 2 (8,3%) дітей ІА групи та у 10 (40,0%) дітей ІІБ групи ( $p < 0,05$ ).

Результати клінічного обстеження показали, що в новонароджених дітей з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня спостерігалися ознаки порушень функціонування нирок, які статистично значуще частіше відмічалися в дітей з проявами ГПН. Так, набряковий синдром розвинувся у 2 (8,3%) критично хворих дітей без ознак ГПН та у 8 (32,0%) новонароджених із проявами ГПН,  $p < 0,05$ ; добове збільшення маси тіла понад 5% наприкінці другої доби життя — відповідно у 2 (8,3%) дітей та у 10 (40,0%) дітей,  $p < 0,05$ . Здорові новонароджені діти та пацієнти відділення інтенсивної терапії новонароджених із порушеннями процесів постнатальної адаптації

Таблиця 2

Показники біохімічного спектра сироватки крові дітей груп обстеження на першій добі життя,  $M \pm m$ 

Показник	ІІІ група (n=25)	І група (n=22)	ІІ група	
			ІІА група (n=24)	ІІБ група (n=25)
Креатинін, мкмоль/л	42,1±1,61	55,4±2,69*	58,2±3,51*	68,7±4,82*^
ШКФ, мл/хв/1.73м <sup>2</sup>	52,8±2,21	39,1±1,52*	37,4±2,18*	34,5±2,71*^
Сечовина, ммоль/л	2,8±0,12	3,5±0,11*	3,9±0,32*	7,7±0,51*^ #

Примітки: \* — статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; ° — статистично значущі відмінності між І та ІІА групами спостереження,  $p < 0,05$ ; ^ — статистично значущі відмінності між І та ІІБ групами спостереження,  $p < 0,05$ ; # — статистично значущі відмінності між ІА та ІІБ групами спостереження,  $p < 0,05$ .

помірного ступеня тяжкості характеризувалися відсутністю представлених симптомів на першому тижні життя.

З метою об'єктивної оцінки стану ренальних функцій у дітей груп обстеження проводився аналіз «класичних» біохімічних маркерів (рівнів креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за креатиніном) на першій добі життя, результати якого наведено в таблиці 2.

Слід звернути увагу, що вже на першій добі життя, незважаючи на відсутність клінічних патологічних симптомів ниркової дисфункції, у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією помірного ступеня (І група), порівняно зі здоровими дітьми, відмічався більш високий рівень сироваткових креатиніну та сечовини на фоні меншої ШКФ, що може свідчити про напруження процесів адаптації ренальної системи в дітей даної групи. Новонароджені діти з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня та порушеннями функціонального стану нирок (ІА група), порівняно з попередньою групою обстеження, характеризувалися тенденціями до більш високих рівнів даних показників у сироватці крові та меншої ШКФ. Відповідно, подальше формування ГПН у критично хворих новонароджених (ІІБ група) супроводжувалося максимальними рівнями креатиніну та сечовини в сироватці крові та мінімальною ШКФ на першій добі життя, що вказало на суттєві

порушення ниркових функцій у дітей даної групи.

Слід зазначити, що відповідно до існуючих рекомендацій [9], у динаміці спостереження встановлення діагнозу ГПН у 8 (32,0%) дітей ІБ групи проводилося на основі збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 год, у 6 (24,0%) дітей – рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 год, у 11 (44,0%) дітей – поєднання обох критеріїв. Результати нашого дослідження підтверджують дані інших авторів про достатньо високу частоту розвитку неолігоуричного типу ГПН у новонароджених дітей, що часто призводить до пізньої діагностики даного стану, неадекватної корекції лікування та високої смертності в ранньому неонатальному періоді [5, 9].

Усі новонароджені діти І та ІІ груп виходжувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених за умови дотримання охоронного режиму, отримували інфузійну терапію глюкозо-сольовими розчинами для покриття фізіологічних потреб і патологічних втрат рідини, часткове парентеральне живлення, комплексну антибіотикотерапію, ентеральне живлення зцідженим молоком за умови збереження толерантності до їжі. Необхідно відмітити, що критично хворі діти ІІ групи обстеження у зв'язку з тяжкими порушеннями функцій усіх систем органів отримували більш «агре-

Таблиця 3

**Показники ренального кровотоку на рівні головних ниркових артерій у дітей груп обстеження на першій добі життя,  $M \pm m$**

Показник	ІІІ група (n=25)	І група (n=22)	ІІ група	
			ІІА група (n=24)	ІІБ група (n=25)
<i>Права головна ниркова артерія</i>				
VP, см/с	15,1±0,72	11,9±0,83*	16,2±1,35	16,5±0,6^
EDV, см/с	3,11±0,22	2,82±0,25	3,27±0,3	2,47±0,24#
Vmn, см/с	7,34±0,24	5,66±0,34*	6,36±0,47	7,92±0,41^#
SV/SD	5,28±0,39	4,16±0,31*	4,81±0,46	6,44±0,6^#
PI	1,63±0,16	1,63±0,11	1,89±0,16	2,01±0,18
RI	0,79±0,01	0,75±0,02	0,77±0,02	0,84±0,02*^#
FVI	3,29±0,13	2,81±0,18*	2,99±0,29	2,64±0,21*
<i>Ліва головна ниркова артерія</i>				
VP, см/с	15,4±0,69	13,2±1,0	15,0±1,05	15,4±0,57
EDV, см/с	3,28±0,22	2,27±0,19	2,76±0,17*	2,34±0,22*
Vmn, см/с	7,55±0,29	5,65±0,38*	6,12±0,39	7,78±0,49^#
SV/SD	5,23±0,39	5,7±0,57	5,0±0,29	6,09±0,53
PI	1,66±0,09	1,94±0,14	1,93±0,11	1,77±0,13
RI	0,79±0,02	0,79±0,02	0,79±0,02	0,85±0,02*^#
FVI	3,35±0,14	2,53±0,16*	2,67±0,15*	2,51±0,16*

*Примітки:* \* – статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; ° – статистично значущі відмінності між І та ІІА групами спостереження,  $p < 0,05$ ; ^ – статистично значущі відмінності між І та ІІБ групами спостереження,  $p < 0,05$ ; # – статистично значущі відмінності між ІА та ІІБ групами спостереження,  $p < 0,05$ .

сивний» комплекс лікування, зокрема, потребували проведення вентиляційної підтримки, інотропної підтримки, протисудомної терапії тощо. При цьому формування ГПН асоціювалося з більш частим призначенням препаратів інотропної дії (у 7 (39,2%) дітей ІА групи та у 20 (80,0%) дітей ІБ групи,  $p < 0,05$ ), петльових діуретиків (відповідно у 1 (4,7%) дитини та у 12 (48,0%) дітей,  $p < 0,05$ ), нейроплегіків (відповідно у 10 (41,7%) дітей та у 23 (92,0%) дітей,  $p < 0,05$ ), препаратів крові (відповідно у 2 (8,3%) дітей та у 9 (36,0%) дітей,  $p < 0,05$ ). Враховуючи механізми дії та фармакологічні ефекти, призначення даних препаратів суттєво впливає як на стан центральних гемодинамічних механізмів, так і на регулюючі процеси периферичної гемодинаміки в нирках критично хворих дітей.

Для об'єктивної оцінки стану ренальної гемодинаміки в роботі проводилося кольорове доплерівське сканування та імпульсно-хвилюву доплерографію з визначенням показників КШК на рівні головних ниркових артерій правої та лівої нирок наприкінці першої доби життя. Результати обстеження наведено в таблиці 3.

Результати проведеного дослідження показали статистично значуще менший рівень максимальної систолічної швидкості кровотоку (VP) на рівні правої головної ниркової артерії у дітей І групи спостереження з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості та відносно збереженими ренальними функціями, порівняно зі здоровими новонародженими, з аналогічними вираженими тенденціями на рівні головної лівої ниркової артерії. Це може бути пов'язано з відносно меншим об'ємом циркулюючої крові та компенсаторним відносним перерозподілом рідинних просторів у новонароджених дітей при помірно виражених несприятливих умовах. Новонароджені діти ІА та ІБ груп спостереження з проявами тяжкої перинатальної патології та формуванням поліорганної недостатності, порівняно з дітьми І групи, характеризувалися наявністю виражених тенденцій до більш високого рівня даного показника на рівні обох головних ниркових артерій за відсутності статистично значущої різниці між даними групами спостереження. Представлені зміни асоціюються із застосуванням більшого волемічного навантаження та використанням препаратів інотропної підтримки, що призводить до більш потужного серцевого систолічного викиду.

Оцінка мінімальної швидкості кровотоку в діастолу (EDV) показала різноспрямований вектор змін даного показника в доношених дітей з клінічними проявами перинатальної патології як порівняно зі здоровими новонародженими, так і залежно від ступеня тяжкості порушень процесів постнатальної адаптації. У дітей І групи спостереження відмічались виражені тенденції до меншого рівня даного показника, порівняно з контрольною групою, на рівні правої та лівої головних ниркових артерій. Критично хворі новонароджені діти з порушеннями функціонального стану нирок (ІА група) характеризувалися вираженими тенденціями до більш високого рівня показника EDV, порівняно з попередньою групою спостереження, пацієнти з проявами ренальних порушень тяжкого ступеня (ІБ група) – мінімальними значеннями даного швидкісного параметру на рівні обох головних ренальних артерій, що може свідчити про надмірну активацію механізмів ренального вазоспазму.

Враховуючи вищезазначені особливості змін показників максимальної та мінімальної швидкостей ниркового кровотоку, логічними є встановлені особливості середньої швидкості ренального кровотоку ( $V_{mn}$ ) на рівні обох головних ниркових артерій, мінімальні значення якої відмічались в дітей з порушеннями процесів постнатальної адаптації середнього ступеня тяжкості та відносно збереженими функціями нирок (І група). У дітей з проявами перинатальної патології тяжкого ступеня та порушеннями функціонального стану нирок (ІА група) спостерігалися тенденції до більшого рівня даного показника на рівні правої та лівої ниркових артерій порівняно з дітьми І групи спостереження. За умови формування ГПН у критично хворих дітей ІБ групи відмічались максимальні значення середніх швидкостей ниркового кровотоку на рівні обох головних ниркових артерій, які статистично значуще перевищували дані показники порівняно з новонародженими І та ІА груп спостереження. При цьому високий рівень  $V_{mn}$  у дітей даної групи пов'язаний саме з високим рівнем максимальної систолічної швидкості кровотоку на фоні мінімального рівня діастолічної швидкості кровотоку, що також свідчило про превалювання процесів ренального вазоспазму за умови формування ГПН.

У ході дослідження проводився розрахунок індексу SV/SD (systolic velocity/diastolic velocity) – співвідношення максимальної та міні-



мальної швидкостей кровотоку. Слід зазначити, що мінімальні значення даного показника відмічалися на рівні правої головної ниркової артерії в дітей з помірними порушеннями процесів постнатальної адаптації (I група). При цьому формування ГПН у критично хворих доношених дітей поєднувалося з максимальними значеннями індексу SV/SD на рівні правої ниркової артерії, який у дітей ІІБ групи був статистично значуще вищим порівняно з новонародженими ІА групи. Над лівою головною нирковою артерією не встановлено статистично значущої різниці даного індексу між групами спостереження. Але слід відмітити, що в дітей I групи SV/SD справа був статистично значуще меншим за даний показник зліва.

Одними з інформативних показників, які об'єктивно характеризували стан ниркової гемодинаміки, були пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (RI). При оцінці пульсаційного індексу (Pulsatility index, PI) не встановлено статистично значущої різниці даного показника між групами спостереження, але необхідно відмітити різноспрямований вектор тенденцій у співставленні зі ступенем тяжкості перинатальної патології в доношених новонароджених дітей над правою та лівою головними нирковими артеріями. Так, над правою нирковою артерією відмічалися виражені тенденції до більшого рівня даного показника у критично хворих дітей порівняно зі здоровими новонародженими та хворими дітьми з відносно збереженими функціями нирок. Над лівою нирковою артерією PI мав тенденції до більшого рівня в новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості, порівняно зі здоровими дітьми, але формування ГПН пов'язане з тенденціями до меншого рівня даного показника. Результати отриманих розрахунків індексу резистентності (Restrictive index, RI) показали, що саме формування тяжких порушень функціонування нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією асоціювалося з високим значенням даного показника як на рівні правої, так і на рівні лівої головних ниркових артерій. На це вказувало статистично значуще більш високий рівень RI у дітей ІІБ групи порівняно з новонародженими інших груп спостереження. За даними літератури, саме RI є головним об'єктивним доплерометричним показником, який характеризує стан ренальної гемодинаміки, високий рівень якого вказує на надмірну активацію механізмів вазоконстрикції нирко-

вих судин і свідчить про погіршення умов кровозабезпечення ниркової тканини та відповідно стану основних ниркових функцій [12].

У ході нашого дослідження проводилася оцінка такого показника, як FVI (Flow vascularization index) – потоково-васкуляризаційний індекс, що відображує співвідношення середньозваженої кількості кольорових вокселів до загальної кількості вокселів і дає змогу оцінити кількість крові, яка проходить через даний об'єм речовини. Відмічався статистично менший рівень даного показника над правою та лівою нирками в доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості, порівняно зі здоровими дітьми. Мінімальні значення потоково-васкуляризаційного індексу спостерігалися в групі пацієнтів із формуванням тяжкої ниркової дисфункції, що вказувало на значне погіршення ренальної гемодинаміки в дітей даної групи.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що за умови перинатальної патології помірного ступеня тяжкості в доношених новонароджених дітей відбувалися компенсаторні зміни ниркового кровотоку, спрямовані на збереження ниркової дифузії на достатньому рівні, але при поглибленні дії несприятливих чинників можуть призводити до зриву адаптаційних механізмів. У дітей даної групи, порівняно з новонародженими групи контролю, незважаючи на менший рівень основних швидкісних параметрів (VP, EDV, Vmn), відмічався менший рівень індексів SV/SD, PI та RI, що може бути пов'язане зі станом відносної гіповолемії на фоні відсутності активації механізмів ренальної вазоконстрикції з відповідним збереженням механізмів ауторегуляції ниркового кровотоку. У доношених новонароджених дітей з порушеннями постнатальної адаптації тяжкого ступеня та розладами функціонального стану нирок, порівняно з дітьми попередньої групи спостереження, відмічалися виражені тенденції до більшого рівня даних швидкісних характеристик на фоні тенденцій до меншого рівня RI та більшого рівня PI. На фоні застосування більш «агресивного» лікувального комплексу дані зміни можна розглядати як такі, що носять захисний характер і свідчать про достатню активацію компенсаторних гемодинамічних процесів на фоні порушення механізмів ауторегуляції ниркового кровотоку за умови формування тяжкого поліорганного пошкодження. Розвиток ГПН у критично хворих доношених новонароджених

дітей супроводжувався характерними доплерометричними змінами, які вказували на переважання патологічних механізмів активації вазоконстрикції ренальних судин (мінімальний рівень EDV, максимальні рівні SV/SD та RI) і погіршення загальної ниркової васкуляризації (мінімальний рівень FVI).

### Висновки

Доношені новонароджені діти з проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості становлять групу високого ризику щодо формування ренальної дисфункції, клінічна діагностика якої утруднена на фоні поліорганного пошкодження та застосування заходів інтенсивного терапевтичного втручання.

Діти з порушеннями процесів адаптації помірного ступеня тяжкості, незважаючи на відсутність клінічних проявів ренальної дисфункції, характеризуються напруженням гемодинамічних процесів у вигляді меншого рівня швидкісних характеристик за відсутності активації вазоконстрикторних механізмів.

У новонароджених дітей з клінічними проявами перинатальної патології важкого ступеня і порушеннями функціонального стану нирок на фоні застосування «агресивного» терапевтичного втручання діагностується

відносна сталість основних швидкісних та резистивних характеристик, що свідчить про достатню активацію компенсаторних гемодинамічних механізмів.

Формування ГПН у критично хворих новонароджених пов'язане із суттєвими розладами ниркового кровотоку на фоні переважання вазоконстрикції ниркових судин і погіршення загальної ниркової васкуляризації.

Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність проведення рутинної імпульсно-хвильової доплерографії з визначенням показників КШК усім пацієнтам неонатальних відділень інтенсивної терапії для визначення стану ренальної гемодинаміки та доклінічної діагностики порушень функціонування нирок у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості.

**Перспективи подальших досліджень** спрямовані на продовження вивчення особливостей ниркової гемодинаміки в дітей з перинатальною патологією на рівнях центральних і периферичних ренальних артерій з визначенням діагностичної та прогностичної цінності окремих показників і створення комплексної прогностично-діагностичної моделі для встановлення ступеня тяжкості ренальної дисфункції.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика нарушенной гемодинамики мозга и почек у новорожденных при гипоксической энцефалопатии / А.А. Криштафович, К.У. Вильчук, М.Г. Девялтовская [и др.] // Вестник Национальной академии наук Беларуси. — 2015. — № 1. — С. 59—64.
2. Ехографічні та доплерометричні особливості стану сечовидільної системи у новонароджених з перинатальною гіпоксією / І.С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко, І.А. Журавель [та ін.] // III Конгрес Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики : матеріали конференції. — Одеса, 2008.
3. Ольхова Е.Б. Эхографические варианты нарушенной ренальной гемодинамики у новорожденных / Е.Б. Ольхова // Радиология. — 2012. — № 2. — С. 53—67.
4. Попов С.В. Региональный почечный кровоток у новорожденных с почечной недостаточностью различного типа на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС / С.В. Попов, В.Н. Облазницкий // Вісник СумДУ. — Серія Медицина. — 2010. — № 1. — С. 148—152.
5. Piga O.O. Діагностика та прогнозування гемодинамічних порушень у новонароджених з перинатальною патологією: автореф. дис. ... д.мед.н. 14.01.10 — Педіатрія / О.О. Piga. — Харків, 2013. — 20 с.
6. Тухбатуллин М.Г. Современные ультразвуковые технологии в клинической практике / М.Г. Тухбатуллин, И.М. Алиева // Практическая медицина. — 2012. — № 5 (60). — С. 30—35.
7. Changes in Cerebral and Visceral Blood Flow Velocities in Asphyxiated Term Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / Pilvi Ilves, Mare Lintrop, Inga Talvik [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2009. — Vol. 28. — P. 1471—1480.
8. Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury: Sonography and Dynamic Color Doppler Sonography Perfusion of the Brain and Abdomen With Pathologic Correlation / Guilherme S. Cassia, Ricardo Faingold, Chantal Bernard [et al.] // AJR. — 2012. — P. W743-752. — DOI:10.2214/AJR.11.8072.
9. Neonatal Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. E463—473. — Режим доступу: <http://pediatrics.a-appublications.org/content/early/2015/07/08/peds.2014—3819>.
10. Normal Doppler Spectral Waveforms of Major Pediatric Vessels: Specific Patterns / Covind B. Chavhan, Dimitri A. Parra, Andrea Mann [et al.] // Radiographics. — 2008. — Vol. 28 (3). — P. 691—707.
11. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasonography in Patients with AKI / Sarah Faubel, Nayana U. Patel, Mark E. Lockhart [et al.] // CJASN ePress. — 2013. — doi: 10.2215/CJN.04840513.
12. Resistive Intrarenal Index: Myth Or Reality? / A. Granata, L. Zanoli, S. Clementi [et al.] // Br. J. Radiol. — 2014. — Doi: 10.1259/Bjr.20140004.
13. Sonographic assessment of renal size and growth in premature infants / N.A. van Venrooij, J.J. Junewick, S.L. Gelfand [et al.] // Pediatr Radiol. — 2010. — Vol. 40. — P. 1505—1508.
14. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick [et al.] // Pediatrics. — 1993. — Vol. 91 (3). — P. 617—623.

### Сведения об авторах:

**Бабинцева Анастасия Геннадиевна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Театральная пл., 2.  
Статья поступила в редакцию 1.11.2016 г.

УДК 616.72-089.88-072.7

Е.А. Ошлянская, Л.И. Омельченко, Т.А. Людвик

## К вопросу дифференциальной диагностики суставного синдрома у детей: паранеопластический артрит

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):121-125; doi 10.15574/PP.2017.70.121

В статье приведены данные о клинических проявлениях паранеопластических синдромов и описаны основные механизмы их развития. Описан случай артрита у ребенка Ц. (мальчик, 14 лет). Анамнез не отягощен. За 3 месяца до госпитализации — острая кишечная инфекция, через 3 недели — боль и отек правого коленного сустава, субфебрилитет, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 1 месяца — без эффекта. При осмотре выявлена отечность правого коленного сустава без локальной гипертермии с минимальным ограничением сгибания, «хруст» при движении. Отмечена сухость кожи на тыльной поверхности рук, умеренное затруднение носового дыхания. При обследовании общий анализ крови — без патологических изменений, СОЭ — 10 мм/ч, СРБ отрицательный, все серологические маркеры не выявлены. УЗИ коленного сустава: экссудативный синовит. УЗИ щитовидной железы: левосторонний узловой зоб. Т3, Т4, ТТГ, АТПО нормальные. Проведена аспирационная биопсия щитовидной железы. Цитологическое исследование: «Папиллярная карцинома щитовидной железы». Клинические проявления артрита коленных суставов купированы после операции. Пациент в настоящее время наблюдается у онколога. В некоторых случаях артрит развивается раньше, чем диагностируется опухолевый процесс. Клиницист должен обратить внимание на отсутствие типичных клинических и лабораторных признаков, характерных для ювенильных артритов, а также на резистентность к противовоспалительной терапии.

**Ключевые слова:** дети, паранеопластический синдром, артрит.

### On the question of differential diagnostics of articular syndrome in children: paraneoplastic arthritis

O.A. Oshlyanska, L.I. Omelchenko, T.A. Ljudvik

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

Data on the clinical manifestations of paraneoplastic syndromes and the main mechanisms of their development are presented in the article. A case of arthritis in a child Ts. (boy of 14 years) is described. Anamnesis was not burdened. He had a history of an acute intestinal infection for 3 months before hospitalization, then in 3 weeks the patient complained of pain and edema of the right knee joint, subfebrility, and NSAID therapy was administrated for 1 month, but had no effect. On examination, there was edema without local hyperthermia of the right knee joint with minimal restriction of flexion, «crunching» during movement. Other joints were intact. Dryness of the skin on the back surface of the hands, moderate difficulty in nasal breathing were detected. The general blood test was without pathological changes, ESR 10 mm/h, CRP negative, all serological markers were not increased. Ultrasound of the knee joint detected an exudative synovitis. Ultrasound of the thyroid gland: left-sided nodular goiter. The concentrations of T3, T4, TSH, ATPO were normal. A thin-needle aspiration biopsy of the thyroid gland was performed. The cytological test conclusion: papillary carcinoma of the thyroid gland. The clinical manifestations of gonarthrits stabilized after the surgery. The patient is currently followed up by the oncologist. In some cases, arthritis develops earlier than the neoplastic process is diagnosed. The clinician should pay attention to the lack of typical clinical and laboratory signs characteristic of juvenile arthritides and resistance to anti-inflammatory therapy.

**Key words:** children, paraneoplastic syndrome, arthritis.

### До питання диференційної діагностики суглобового синдрому в дітей: паранеопластичний артрит

O.A. Oshlyanska, L.I. Omelchenko, T.A. Ljudvik

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

У статті наведено дані про клінічні прояви паранеопластичних синдромів та описано основні механізми їх розвитку. Описано випадок артриту у дитини Ц. (хлопчик, 14 років). Анамнез не обтяжений. За 3 місяці до госпіталізації — гостра кишкова інфекція, через 3 тижні — біль і набряк правого колінного суглоба, субфебрилітет, застосування не стероїдних протизапальних препаратів протягом 1 місяця — без ефекту. При огляді виявлено набряк правого колінного суглоба без локальної гіпертермії з мінімальним обмеженням згинання, «хрускіт» при рухах. Відзначено сухість шкіри на тильній поверхні рук, помірне утруднення носового дихання. При обстеженні: загальний аналіз крові — без патологічних змін, ШОЕ — 10 мм/год., СРБ негативний, всі серологічні маркери негативні. УЗД колінного суглоба: екссудативний синовіт. УЗД щитоподібної залози: лівобічний вузловий зоб. Т3, Т4, ТТГ, АТПО нормальні. Проведено аспіраційну біопсію щитовидної залози. Цитологічне дослідження: «Папілярна карцинома щитовидної залози». Клінічні прояви артриту колінних суглобів куповані після операції. Пациент у даний час спостерігається в онколога. У деяких випадках артрит розвивається раніше, ніж діагностується пухлинний процес. Клініцист повинен звернути увагу на відсутність типових клінічних і лабораторних ознак, характерних для ювенільних артритів, а також на резистентність до протизапальної терапії.

**Ключові слова:** діти, паранеопластичний синдром, артрит.

Дифференціальний діагноз при суставном синдроме у дітей представляє определенні труднощі в реальній практиці сімейного лікаря, педіатра і дитячого ревматолога. Процес верифікації діагнозу потребує достаточних теоретических знань, клініческого опыта, мультидисциплінарного підходу (осмотра хірурга, ортопеда, окуліста, консуль-

тацій других смежных специалистов), выполнения дополнительных лабораторных анализов и инструментальных методов исследования (рентгенологической, ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной томографии).

От правильности и своевременности установления диагноза зависят определение целей, выбор стратегии и тактики лечения ребенка,

объем медикаментозной терапии, реабилитационных мероприятий и, в конечном итоге, особенности дальнейшего течения болезни, качество жизни пациента и исход заболевания в целом.

Ошибка в диагнозе может привести к необоснованному использованию ряда противоревматических препаратов и нежелательным побочным явлениям не только в периоде активного лечения, но и много лет спустя. В то же время позднее назначение болезнь-модифицирующих и генно-инженерных биологических препаратов увеличивает число детей-инвалидов в связи с тяжелым течением ювенильных артритов.

Согласно современным клиническим рекомендациям и руководствам, при суставном синдроме у детей предусматривается проведение дифференциального диагноза более чем с 20 нозологическими формами, среди которых — артриты при острой ревматической лихорадке и других ревматических болезнях, реактивные артриты, артриты инфекционные (септический, туберкулезный, вирусные, боррелиозные артриты), а также артриты при аутовоспалительных заболеваниях, болезнях крови и неопластических процессах в организме.

Особого внимания детских врачей и ревматологов заслуживают редко встречающиеся в детском возрасте артриты, в том числе артриты при неопластических процессах.

Поражения суставов у детей могут быть связаны с доброкачественными опухолями и злокачественными новообразованиями.

Артриты, обусловленные доброкачественными опухолями мягких тканей, поражающими суставные или околосуставные структуры, часто сопровождаются выпотом в полость сустава, ограничением объема движений, крепитацией, неожиданным «заклиниванием» сустава. Как правило, поражается один из крупных суставов (тазобедренный, коленный, локтевой). Диагноз устанавливается на основе результатов рентгенографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, внутрисуставной биопсии.

Паранеопластические артриты у детей наблюдаются при нейробластомах, саркомах, метастазах лейкозов, остеид-остеомах и других злокачественных новообразованиях, характеризуются поражением одного сустава с выраженным болевым синдромом в периартикулярных областях, наличием тяжелого общего состояния пациента, оссалгий, миалгий, типич-

ных гематологических сдвигов (анемия, ускоренная СОЭ и др.) и рентгенологических изменений [1]).

Однако в ряде случаев артрит развивается раньше, чем диагностируется опухолевый процесс, и является составной частью паранеопластического синдрома, возникающего в организме под влиянием опухолевого роста [2].

Ревматические паранеопластические синдромы (РПНС) могут быть признаком опухоли различной локализации и морфологического строения. Спектр клинических проявлений РПНС самый разнообразный — от локальной (артралгии, артрит) до системной воспалительной реакции. В одних случаях они развиваются одновременно с неопластической трансформацией, в других — на фоне имеющегося опухолевого процесса, иногда предшествуют его местным проявлениям за несколько месяцев и лет.

В патогенезе паранеопластического артрита и паранеопластических реакций принимают участие:

- иммунные реакции;
- токсическое действие опухолевых субстанций;
- обменные нарушения, вызываемые опухолью: гиперкальциемия, гиперурикемия и др.;
- эктопическая продукция гормонов и гормоноподобных факторов (например, гормона роста, АКГГ, рилизинг-фактор-паратормона, инсулиноподобного фактора роста и др.);
- активация латентной вирусной инфекции, роль которой не исключается в развитии аутовоспалительных реакций у больных со злокачественными новообразованиями [2, 5].

В основе большинства РПНС лежат гиперергические реакции реактинового, иммунокомплексного либо цитотоксического типа на метастазирующие клетки или «поступающие в кровотоки» чужеродные» опухолевые антигены, возможно, перекрестно-реагирующие с антигенами нормальных тканей. Кроме того, в развитии паранеопластического иммунного воспаления может иметь значение образование новых аутоантигенов в других тканях под влиянием циркулирующих продуктов новообразования [4].

Клиническая картина паранеопластического суставного синдрома напоминает ювенильные идиопатические артриты (ЮИА) или реактивные артропатии (РеА). В первом случае развивается симметричный полиартрит мелких

суставов кистей и стоп, во втором — асимметричный олиго- или моноартрит крупных суставов, преимущественно нижних конечностей.

Воспалительные изменения суставов, в т.ч. возникающие раньше манифестации злокачественного новообразования, сопровождаются интоксикацией, увеличением СОЭ, повышением острофазовых показателей [3].

Диагностика паранеопластического артрита и других проявлений РПНС в детском возрасте трудна, поскольку это редкая патология и в педиатрической литературе мало внимания уделено этому вопросу.

Клиницист должен обратить внимание на отсутствие типичных клинических и лабораторных признаков, характерных для системных заболеваний соединительной ткани, РеА или ЮИА, а также на наличие у ребенка лихорадки, устойчивой к антибиотикам, резистентность суставного синдрома к противовоспалительной терапии ревматических заболеваний и цитостатикам.

Примером паранеопластического артрита у детей может служить следующий случай.

В детскую клинику ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» поступил ребенок Ц., мальчик, 14 лет.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от первой, нормально протекавшей беременности, физиологических родов. Масса тела при рождении — 3650 г, рост — 50 см, оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Раннее развитие — по возрасту, привит согласно календарю профилактических прививок, нежелательных реакций на прививки не было. До настоящего заболевания болел изредка острыми респираторными инфекционными инфекциями, перенес ветряную оспу 3 года тому назад. Семейный анамнез не отягощен. Родители здоровы, второй ребенок в семье здоров. Аллергологический анамнез не отягощен. Туберкулез и венерические заболевания в семье отсутствуют.

За три месяца до госпитализации ребенок перенес кишечную инфекцию в легкой форме, через 3 недели после которой появились боли и припухлость правого коленного сустава, периодические повышения температуры тела до 37,0–37,1°C.

Врач по месту жительства расценил изменения как РеА правого коленного сустава, назначил местную противовоспалительную терапию. На фоне лечения в течение 2 недель положительная динамика артрита не отмечалась, в связи с чем были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

внутри (диклофенак натрия (100 мг/сутки) и инцена по 10 к. 3 раза в день). Отсутствие четкой положительной динамики в течение следующих трех недель послужило основанием для направления ребенка в детскую клинику института с целью уточнения диагноза и тактики дальнейшей терапии.

При поступлении у мальчика были жалобы на увеличение правого колена, болезненность при движениях, «хруст» в обоих коленных суставах, больше — в правом.

Общее состояние ребенка не нарушено. Телосложение астеническое, питание удовлетворительное.

При осмотре: правый коленный сустав деформирован, небольшая деформация левого коленного сустава, движения в коленных суставах скованы, немного ограничено сгибание, разгибание полное, при пассивных движениях — «хруст» в обоих суставах, локальное повышение температуры в области суставов не выявлено, кожа над ними не гиперемирована, разница в объеме коленных суставов — 1 см (правый больше левого), (рис. 1).

При физикальном осмотре: выраженная сухость кожи на тыльной поверхности кистей рук; зев чистый, миндалины увеличены до II ст., язык у корня обложен. Пальпированы подчелюстные и задне-шейные лимфоузлы до 1 см в диаметре, плотноэластической консистенции, не спаянные с прилежащими тканями. При перкуссии легких: ясный легочной звук, при аускультации — дыхание везикулярное. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы, тоны сердца ясные, ритм правильный, короткий систолический шум вдоль левого края грудины функционального характера. Живот мягкий, чувствительный, при пальпации в правом подреберье, печень и селезенка не выступают из-под краев реберных дуг, отрезки кишечника без изменений, физиологические отправления в норме.

Ребенок осмотрен неврологом, оториноларингологом, дерматологом, аллергологом, стоматологом и эндокринологом. Для уточнения диагноза проведено следующее лабораторно-инструментальное обследование.

*Анализ крови общий:* гемоглобин — 154 г/л; эритроциты —  $5,42 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты —  $6,3 \times 10^9$ /л; тромбоциты —  $231 \times 10^9$ /л; СОЭ — 10 мм/час. *Биохимический анализ крови:* общий билирубин — 12,6 мкмоль/л, тимоловая проба — 3,6 ед., щелочная фосфатаза — 175 Ед/л; АЛТ — 18 Ед/л, АСТ — 2,6 Ед/л, мочевины —

3,9 мкмоль/л, глюкоза — 4,93 мкмоль/л СРБ — отрицательный. Протеинограмма — без особенностей. *Иммунологические исследования:* иммуноглобулины А, М, G — в пределах возрастных значений. Общий иммуноглобулин Е в сыворотке крови — 934 Ед/л (норма — <200 Ед/л). Ревматоидный фактор — отрицательный; ЦИК — 0,059 г/л (референтные значения — <0,025 г/л); антистрептолизины — 350,59 Ед/мл (норма — <150 Ед/мл). Антифосфолипидные антитела, анти-ДНК-антитела не выявлены. Антитела к микоплазменным и хламидийным антигенам не выявлены. РНГА с псевдотуберкулезным и иерсиниозным диагностикумом отрицательны.

При *цитологическом исследовании слизи из носа* выявлена умеренная эозинофилия, кожный прик-тест на гистамин позитивный.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 66 уд./мин., вертикальное положение электрической оси сердца — 72°; нарушение внутрижелудочковой проводимости; при оценке *кардиоинтервалографии* отмечено преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы, умеренное напряжение адаптационно-приспособительных механизмов, вегетативная реактивность нормальная.

*Эхокардиография:* аномальна хорда левого желудочка.

На *реоэнцефалограмме:* повышенное кровенаполнение в бассейне правой позвоночной артерии, умеренно сниженное кровенаполнение в бассейне внутренних сонных артерий, изменение тонуса артериальных сосудов по смешанному, преимущественно гипотоническому типу. Отмечены признаки вегетативной дисфункции сосудов.

*УЗИ коленных суставов:* верхний заворот справа расширен до 8,3 мм, слева — 4,7 мм. Синовиальная оболочка не утолщена. Жировые тела не увеличены. Высота хрящей не уменьшена. Контуры надколенников не изменены. Целостность связок не нарушена. Мениски без признаков повреждения. При цветном доплеркартировании усиление кровотока в тканях коленных суставов не выявлено.

*УЗИ органов брюшной полости, почек:* признаки реактивных изменений паренхимы печени, ткани поджелудочной железы.

*УЗИ щитовидной железы:* щитовидная железа в типичном месте, контуры ровные, четкие, капсула не уплотнена. Эхогенность паренхимы не изменена, структура ткани однородна. Сосудистый рисунок в режиме ЭДК симметричен, кровотоков не усилен. Объем по Brunn правая



Рис. 1. Внешний вид коленных суставов у ребенка Ц.

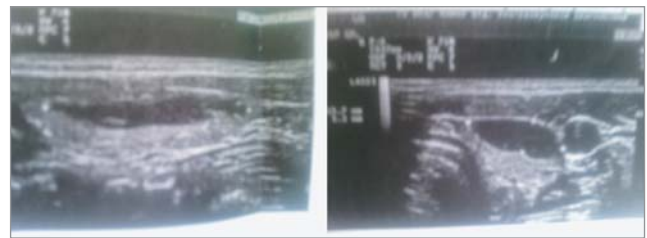


Рис. 2. УЗИ щитовидной железы ребенка Ц.

доля — 4,1 см<sup>3</sup>, левая — 3,4 см<sup>3</sup>. Перешеек — 1,8 мм. Общий объем — 7,5 см<sup>3</sup> (норма — до 8,2 см<sup>3</sup>).

В средней трети правой доли по задней поверхности визуализировано гипоехогенное образование неправильной овальной формы с четким ровным контуром, неоднородной структуры 4,3x5,8 мм с активным интранодулярным кровотоком. В левой доле по всей передней поверхности выявлено гипоехогенное образование неправильной овальной формы с четким неровным контуром, неоднородное за счет единичных линейных гиперэхогенных структур, размером 30x15,7x5,3 мм (рис. 2). У нижнего полюса левой доли визуализированы лимфатические узлы размером 6,8 мм и 9,4 мм, овальной формы, средней эхогенности, дифференциация слоев сохранена, по ЭДК — слабый кровоток в области ворот. По ходу сосудистых пучков с обеих сторон выявлены единичные гиповаскулярные узлы справа до 6,8 мм, слева до 4,2 мм.

*Исследование уровня гормонов щитовидной железы:* ТТГ — 2,028 мкЕд/мл (норма 0,4–4,0 мкЕд/мл), антитела к тиреопероксидазе — 11 Ед/мл (норма — до 35 Ед/мл).

В ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко НАМН Украины» под контролем эхографии проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия выявленного образования в средней трети левой доли щитовидной железы.

При цитологическом исследовании пункционного материала обнаружено наличие выраженной пролиферации и атипии тиреоидного эпителия, в связи с чем в хирургическом отделении указанного института проведена левосторонняя гемитиреоидэктомия.

**Заключительный диагноз:** папиллярная карцинома щитовидной железы. Паранеопластический артрит коленных суставов.

Для купирования суставного синдрома продолжено лечение НПВП, назначен плаквенил.

Ребенок осмотрен в динамике спустя 1,5 месяца после оперативного вмешательства.

Клинические проявления артрита коленных суставов не выявлены. Отменены НПВП и плаквенил. Мальчик получает заместительную терапию L-тироксином. Наблюдается эндокринологом, продолжается обследование в Институте рака.

Особенностью случая является появление у ребенка симптомов реактивного гонита, плохо отвечающего на противовоспалительную местную и системную терапию, при отсутствии явных воспалительных изменений в общем анализе крови, отрицательных показателях исследований на РФ, анти-ДНК антитела, кар-

диолипиновые антитела, серологических исследований на инфекции, которые могли быть причиной суставного синдрома. Кроме артрита, у мальчика выявлены признаки аллергии организма (положительный на прик-тест гистамин, повышенное содержание эозинофилов в носовом секрете), дисфункции вегетативной нервной системы, наличие хронического тонзиллита с повышением титра антистрептолизина в крови.

Углубленное комплексное обследование, направленное на уточнение причин суставного синдрома и нарушений со стороны вегетативной нервной системы позволило выявить неопластический процесс в щитовидной железе, провести радикальное оперативное лечение, что способствовало обратному развитию артрита коленных суставов, который был расценен как проявление паранеопластического синдрома у пациента.

Описанный случай иллюстрирует высказывание известного клинициста Е.М. Тареева: «Знание ПНС важно для врачей всех специальностей, поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактуемыми как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т.д. Это, с одной стороны, может вести к неоправданной терапии, а с другой — к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы / Л.И. Дворецкий // Consilium medicum. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 67—78.
2. Chambers S. Malignancy and Rheumatic Disease. A Real Association? / S. Chambers, D. Isenberg // The Journal of Rheumatology. — 2005. — № 10. — P. 56—64.
3. Marmur R. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic-neoplastic connection / R. Marmur, L. Kagen // Postgraduate medicine. — 2002. — № 4. — P. 66—78.
4. Prevalence of rheumatic manifestations and anti neutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective Study / M. Hamidon, S. Derenne, M. Audain, Berthelot Sg Boumalassa A. // Rheumatology. — 2000. — № 3 (9). — P. 417—420.
5. Valeriano J. Malignancy and Rheumatic Disease / J. Valeriano // Cancer Control Journal. — 2000. — № 3. — P. 88—96.

## Сведения об авторах:

**Ошлянская Елена Анатольевна** — д.мед.н., вед.н.с. отделения болезней соединительной ткани ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51.

**Омельченко Людмила Ивановна** — д.мед.н., проф., зам. директора ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Людвик Татьяна Анатольевна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения медицинских проблем здорового ребенка и пренатальных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-61-75.

Статья поступила в редакцию 12.03.2017 г.

УДК 616.831.29-039-053.2(477)

Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва, М.Е. Кізляк-Бубряк

## Перинатальна неврологія та орфанні захворювання в Україні: проблеми та перспективи

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):126-133; doi 10.15574/PP.2017.70.126

У статті висвітлено сучасні підходи до розуміння рідкісних (орфанних), з точки зору перинатальної неврології, захворювань. Проаналізовано основні проблеми в Україні з наданням допомоги пацієнтам з орфанними захворюваннями і запропоновано шляхи їх вирішення. Наведено клінічний випадок пацієнта з орфанним захворюванням (синдромом Сотоса) у поєднанні з розладом аутистичного спектра.

**Ключові слова:** орфанні захворювання, перинатальна неврологія, розлади аутистичного спектра.

### Perinatal neurology and orphan diseases in Ukraine: problems and perspectives

L.G. Kirilova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva, M.E. Kizlyak-Bubryak

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

The article analyzes the modern approaches for understanding rare (orphan) diseases from perinatal neurology point of view. Basic problems of orphan diseases management in Ukraine are reviewed and some ways of their solution suggested. A case of patient with orphan disease (Sotos syndrome) and autism spectrum disorder is presented.

**Key words:** orphan disease, perinatal neurology, autism spectrum disorders.

### Перинатальная неврология и орфанные заболевания в Украине: проблемы и перспективы

Л.Г. Кириллова, А.А. Мирошников, А.А. Юзва, М.Е. Кизляк-Бубряк

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

В статье освещены современные подходы к пониманию редких (орфанных), с точки зрения перинатальной неврологии, заболеваний. Проанализированы основные проблемы в Украине с оказанием помощи пациентам с орфанными заболеваниями и предложены пути их решения. Представлен клинический случай пациента с орфанным заболеванием (синдромом Сотоса) в сочетании с расстройством аутистического спектра.

**Ключевые слова:** орфанные заболевания, перинатальная неврология, расстройства аутистического спектра.

### Вступ

Охорона материнства і дитинства є однією з глобальних проблем, якими має перейматися людство заради власного виживання на планеті. У 2010 р. Генеральний секретар ООН Пан Гі Мун у документі «Глобальна стратегія охорони здоров'я жінок та дітей» зазначив, що «...комплексне надання послуг охорони здоров'я і надання заходів з порятунку життів із тим, щоб жінки і їхні діти мали доступ до профілактики, лікування і допомоги в той час і в тому місці, де вони потребують». Це має бути сферою першочергової уваги та фінансування з боку керівництв держав світу [1]. Таким чином, перинатальній медицині фактично відводиться одна з ключових ролей у реалізації положень даної стратегії.

Для забезпечення виконання поставлених цілей та розробки майбутніх стратегій розвитку даної галузі визначна роль відводиться академічним та науково-дослідним установам. Вони покликані виконувати роль координаційних центрів, де готуються нові кадри галузі охорони здоров'я матері і дитини, проводяться наукові дослідження, відбувається моніторинг роботи медичних центрів регіонального рівня та проводиться оцінка показників ефективності охорони матерів і дітей.

Таким закладом в Україні, безумовно, є ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (ДУ «ІПАГ НАМН України»). Слід згадати рядки, які належать директору ДУ «ІПАГ НАМН України», корифею педіатрії академіку О.М. Лук'яновій (2004 р.): «...в Україні понад 35 років існує перинатальний центр (маючи на увазі ДУ «ІПАГ НАМН України»), де жінки групи ризику спостерігаються в поліклініці, акушерських клініках, народжують дітей, а новонароджені високого ризику народження з патологією центральної нервової системи перебувають під спостереженням висококваліфікованих співробітників різних профілів і за необхідності отримують спеціалізовану допомогу» [3]. Протягом більш ніж 10 років, які минули з дня цієї публікації, ДУ «ІПАГ НАМН України» набув рис координаційного закладу системи охорони здоров'я матері і дитини в нашій державі. Крім того, в ньому з 1989 р. реалізується головний принцип перинатології — надання високоспеціалізованої медичної допомоги жінкам, вагітним жінкам і їхнім дітям в умовах єдиної багатoproфільної установи; проходять підготовку майбутні фахівці регіональних закладів охорони здоров'я; виконуються наукові дослідження, збираються та аналізуються статисти-



стичні показники стану перинатальної допомоги в Україні. Важливість існування такого закладу в нашій державі неможливо применшити, оскільки стратегії розвитку перинатальної допомоги в Україні мають відповідати світовим тенденціям і глобальним завданням людства.

Перинатальна медицина, або перинатологія — відносно молода галузь знань, що вивчає розвиток та здоров'я плода і новонародженого у перинатальному періоді. Виокремлення перинатології в окрему галузь медицини відбулося в першій половині ХХ ст., коли у суспільстві з'явилося усвідомлення необхідності вдосконалення методів профілактики, діагностики і терапії різних захворювань матері, плода та новонародженого. Сьогодні ми знаємо, що патологічні стани, які виникають під час внутрішньоутробного розвитку і після народження, є переважно результатом взаємодії генетично детермінованих чинників і факторів зовнішнього середовища. Однак ще у ХVIII ст. відомий французький філософ Жан-Жак Руссо зазначив: «Всякий організм починає вмирати з моменту народження і в самому собі носить причини свого майбутнього руйнування».

Цікаво, що саме збільшення рівня захворюваності новонароджених із патологією нервової системи зумовило підвищений інтерес до перинатальної медицини та спонукало її інтенсивний розвиток. Новонароджені, які народжувались із патологією, яка в недалекому минулому була несумісною з життям, завдяки сучасним досягненням акушерства стали народжуватися живими, але рано вмирати або залишатися жити, потребуючи особливого медичного нагляду та лікування. Таким чином, зменшення рівня неонатальної смертності привело до збільшення рівня загальної захворюваності новонароджених, у структурі якої важливе місце посіла патологія центральної нервової системи (ЦНС). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на нервово-психічні розлади страждає 20% новонароджених, причому в 70–80% випадків ці порушення обумовлені перинатальними факторами [18].

Такі тривожні статистичні дані спонукали дослідників до пошуку причин виникнення патології плода та новонародженого в перинатальному періоді, шляхів її профілактики та терапії. Це привело до відокремлення в структурі перинатальної медицини нової дисципліни — перинатальної неврології.

Перинатальна неврологія являє собою розділ перинатальної медицини, що вивчає функ-

ції ЦНС у нормі і при патології у перинатальному періоді та знаходиться на стику неврології, неонатології, акушерства, реабілітології, а також інших медичних дисциплін.

Слід зазначити, що перинатальна неврологія є наукою, інтерес якої зосереджений не тільки на медичних, але і на соціальних питаннях. Основним її завданням, на нашу думку, є зменшення частоти інвалідності шляхом удосконалення методів профілактики та лікування захворювань ЦНС, що до неї призводять. Серед таких захворювань провідне місце посідають вроджені вади розвитку (ВВР) ЦНС, збільшення рівня захворюваності на які ми спостерігаємо з кожним роком. За даними ВООЗ (2004), у світі щорічно народжується 4–5% дітей з ВВР, серед яких 25–30% — із вадами розвитку ЦНС, що є однією з провідних причин смертності дітей першого року життя та основною причиною первинної дитячої інвалідності. У своїх публікаціях ми неодноразово торкалися цього питання [2, 3], акцентуючи увагу на важливості розвитку пренатальної діагностики ВВР ЦНС.

Від початку свого зародження перинатальна неврологія зіштовхнулася з проблемою діагностики та лікування орфанних (раритетних або рідкісних) захворювань у дітей. На сьогодні викликом є встановлення правильного діагнозу та розробка стратегії лікування, і ДУ «ІПАГ НАМН України» одним із перших в нашій державі прийняв цей виклик. За останні 10 років фахівці відділення психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України» опублікували серію робіт, присвячених проблемі орфанних захворювань у дітей. Першочергова важливість для нас даної проблеми досягла апогею у 2013 р., коли відділення психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України» змінило назву на «відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями».

Особливість орфанних захворювань полягає в тому, що їх перебіг нерідко маскується під ураження нервової системи перинатального генезу. Особливо часто вони перебігають з ознаками ураження нервової системи, тому пацієнти звертаються саме до невролога. Однак через те, що такі захворювання рідко зустрічаються в популяції, до встановлення діагнозу пацієнти відвідують не одного спеціаліста, а у 40% випадків рідкісне захворювання неправильно діагностується як мінімум один раз. У зв'язку з цим для пацієнтів із рідкісними захворюваннями середня тривалість часу від початку розвитку симптоматики до встано-

влення точного діагнозу становить близько 4,8 року [14]. Встановлення помилкового діагнозу або відсутність точного діагнозу погіршує якість життя тисячам пацієнтам із раритетними захворюваннями.

Зазвичай, адекватна діагностика орфанних захворювань потребує специфічних і фінансово витратних лабораторних (молекулярно-генетичних, біохімічних) та інструментальних методів обстеження.

На базі ДУ «ІПАГ НАМН України» фахівці різних профілів мають можливість спостерігати пацієнтів, які страждають на рідкісні захворювання, з різних регіонів України. Останніми роками відмічається збільшення кількості дітей з рідкісними захворюваннями, що звертаються до наших клінік по допомогу.

У 1983 р. вперше у світі введений термін «орфанні хвороби», який охоплює рідкісні захворювання, частота яких не перевищує 5 випадків на 10 000 осіб. Рідкісні, або раритетні захворювання у більшості випадків є загрозливими для життя чи хронічно прогресуючими захворюваннями [10]. В Європейському Союзі захворювання відносяться до раритетних, якщо воно зустрічається з частотою не менше 5 на 10 000 населення, у США орфанним визнають захворювання, на яке хворіє 1 людина з 1 500, в Японії – 1 з 2 500, у Росії – 10 з 100 000 [7].

15 квітня 2014 р. ухвалено Закон України № 1213-VII «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», згідно з яким, рідкісне (орфанне) захворювання визначається як таке, що загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення – не частіше ніж 1:2000.

Держава в порядку, встановленому Кабінетом Міністрів України, забезпечує створення та ведення державного реєстру громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, визначає заходи, необхідні для забезпечення профілактики рідкісних (орфанних) захворювань, та встановлює порядок надання медичної допомоги громадянам, які страждають на ці захворювання. Громадяни, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, повинні безперерійно та безоплатно забезпечуватися необхідними для лікування цих захворювань лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального діє-

тичного споживання відповідно до їх переліку та обсягів, затверджених центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, у порядку, встановленому Кабінетом Міністрів України.

Раніше, ніж в Україні, законодавчі акти щодо проблеми орфанних захворювань були прийняті в інших країнах: у Сінгапурі – у 1991 р.; у Японії – у 1993 р.; в Австралії – у 1997 р.; у Південній Кореї – у 1995 р.; у Канаді – у 1995 р.; в Європейському Союзі – у 1995 р. [9].

За даними Європейського комітету експертів з рідкісних захворювань (EUCERD), кількість цих хвороб досягає 8 000 нозологій. Встановлено, що 80% рідкісних захворювань обумовлені генетичними причинами. До таких захворювань належать спадкові порушення обміну речовин, рідкісні форми онкологічних та онкогематологічних захворювань, рідкісні інфекційні ураження, аутоімунні процеси тощо [10, 14].

Особливо актуальною проблема рідкісних хвороб є для педіатрії та клінічної генетики дитячого віку, оскільки, за даними Європейського альянсу організацій хворих на рідкісні захворювання (EURORDIS), 75% рідкісних захворювань проявляються в ранньому дитячому віці, у 65% випадків мають тяжкий інвалідизуючий перебіг, а в 50% – несприятливий прогноз для життя. Крім того, в 35% випадків вони слугують причиною смерті дітей на першому році життя. Майже половина хворих дітей з рідкісними спадковими хворобами страждає на затримку нервово-психічного розвитку, порушення психомоторної активності або супроводжується сенсорною недостатністю [17].

Кількість рідкісних хвороб постійно збільшується – у світі щотижня описується 5 нових патологічних станів. Це пов'язано як із поліпшенням діагностики, так і з погіршенням екології на планеті, спричиненим життєдіяльністю людини [19].

На сьогодні в Україні обов'язковим є скринінг усіх новонароджених у перші дні життя, скринінг на такі орфанні хвороби, як фенілкетонурія, муковісцидоз, адреногенітальний синдром. Це дає змогу одразу встановити чи спростувати патологію та розпочати лікування у разі виявлення позитивного результату. Але це лише мінімум можливих скринінгів. Наприклад, у США в деяких штатах виявля-

ють за розробленими програмами 68 орфанних захворювань. Багато країн проводять скринінг новонароджених із включенням від 29 до 50 вроджених порушень метаболізму, які майже усі є орфанними захворюваннями [16].

Слід пам'ятати, що значна частка орфанних захворювань нервової системи дебютує у ранньому віці, часто у періоді новонародженості. Перші ознаки часто виникають гостро у вигляді нейродистрес-синдрому або метаболічного кризу, при якому можливі епілептичні нападки. Ці стани повторюються у подальші періоди життя, при цьому загострення часто пов'язані з порушенням режиму харчування, інтеркурентними захворюваннями. Поступово формується затримка розвитку, нерідко — розлад аутистичного спектра (РАС). Серед найбільш поширених орфанних захворювань, які можуть призводити до розвитку РАС, можна виділити такі [12, 13]:

- фенілкетонурія;
- дефіцит обміну креатиніну;
- синдром Сміта—Ленлі—Опітці (порушення обміну холестеролу);
- дефіцит фолатів;
- дефіцит піридоксину;
- дефіцит біотинідази;
- дефіцит синтезу карнітину;
- хвороби циклу сечовини;
- мітохондріальні захворювання (MELAS, MERRE, NARP тощо);
- факоматози (туберозний склероз, нейрофіброматоз, гіпомеланоз Іто тощо);
- генетичні синдроми (Ангельмана, Ретта, Мартін—Белл, Прадера Віллі тощо);
- рідкісні епілептичні та нейрометаболічні енцефалопатії;
- захворювання, пов'язані з мутаціями гену PTEN, та інші.

З метою привернення світової уваги до проблем аутизму в дітей Генеральна Асамблея ООН (за ініціативою Держави Катар) 18.12.2007 р. (резолуція № A/RES/62/139) започаткувала Всесвітній день розповсюдження інформації про проблему аутизму, який, починаючи з 2008 р., щорічно відзначається 2 квітня [6]. Також у 2013 р. Генеральний секретар ООН Пан Гі Мун у своєму Посланні до світової спільноти звернув увагу на необхідність суспільства надавати людям з ознаками аутизму всебічну підтримку, зокрема, робити суспільство більш інклюзивним, визначати таланти страждаючих на аутизм людей та забезпечувати їм можливість про-

явити власний потенціал для реалізації споконвічного права — жити повноцінним життям.

На жаль, до недавнього часу проблеми дітей з РАС та орфанними захворюваннями ігнорувалися не лише на державному рівні, але й науковцями та навіть значною часткою практичних лікарів, як наслідок сильного впливу медичної школи минулих років, за поглядами якої, «аутизм» вважався різновидом дитячої шизофренії або розумової відсталості.

З 2010 р. відділення дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН» вперше в Україні стало ініціатором вивчення когнітивних порушень та РАС у дітей раннього віку з позиції не психіатра, а дитячого невролога. На нашу думку, великий відсоток РАС, пов'язаний з орфанними захворюваннями, першими проявами яких можуть бути епілептичні напади, що формують епілептичні енцефалопатії з проявами когнітивної дезінтеграції та РАС. У рамках проекту діти з РАС та орфанними захворюваннями проходять всебічне обстеження у цьому відділенні, що тісно співпрацює з іншими провідними науковими установами НАМН. Останнім часом налагоджено систему консультування он-лайн і за допомогою засобів телемедицини. На даний момент у відділенні виконується комплексна науково-дослідна робота «Розробити алгоритми ранньої діагностики і комплексної терапії РАС у дітей на підставі вивчення механізмів їх розвитку». Раніше в Україні майже не було комплексних та систематизованих наукових досліджень мультидисциплінарного характеру РАС та орфанних захворювань, хоча саме такий науково-практичний підхід є єдино вірним із позиції доказової медицини.

У проведеній роботі ми намагаємося повернутися до того поєднання неврології та психіатрії, про яке мріяв всесвітньо відомий невролог Олівер Сакс. На його думку, механістичній неврології, заснованій лише на даних клінічного та інструментального обстежень, має бути протиставлена неврологія «романтична», яка розглядає кожного хворого як особистість з урахуванням його неповторних індивідуальних якостей та клінічних проявів захворювання [4].

Підсумовуючи вищезазначене, можна сформулювати основні проблеми перинатальної неврології та орфанних хвороб в Україні:

- необхідність впровадження високоінформативних методів пренатальної діагностики патології ЦНС;
- проведення епідеміологічних досліджень частоти виникнення ВВР ЦНС та найбільш поширених орфанних захворювань;

- створення клінічних та дослідницьких лабораторій, в яких діагностуються орфанні хвороби; визначення спектра захворювань, діагностика яких можлива в зазначених лабораторіях;
- проведення вітчизняних наукових розробок для створення наукової бази вирішення проблем рідкісних хвороб;
- формування закладів, які надають лікувальну, діагностичну, організаційну та паліативну допомогу хворим із рідкісними захворюваннями;
- створення критеріїв для формування реєстру орфанних хвороб;
- розробка заходів зі створення вітчизняних лікарських засобів, технологій та медичних виробів для лікування та реабілітації дітей з рідкісними захворюваннями;
- визначення порядку реєстрації лікарських засобів і спеціальних лікувальних продуктів для лікування дітей з орфанними захворюваннями;
- порядок взаємодії з фармацевтичними компаніями щодо стимулювання розробок і впровадження нових лікарських засобів для лікування та реабілітації хворих із рідкісними спадковими захворюваннями (спеціальні законодавчі акти, що надають певні пільги компаніям-розробникам, які стимулюють інтерес науки і бізнесу до інноваційних біотехнологічних розробок у цій області);
- взаємодія з Міжнародними орфанними організаціями (NORD, EURORDIS, наукові організації, фармацевтичні компанії та ін.).

У медичній спільноті необхідно більше уваги приділяти обізнаності лікарів раритетним захворюванням, щоб для них вони не були «рідкісними». Раритетні захворювання досить часто ховаються під «масками», тобто загальними симптомами інших відомих хвороб, що призводить до ускладнення діагностики і часто закінчується встановленням невірної діагнозу [11].

Незважаючи на прогрес, досягнутий у вивченні раритетних захворювань, все ж для успішної діагностики основним залишається процес співпраці між пацієнтом і лікарем. У цьому аспекті слід нагадати слова корифея вітчизняної науки проф. С.К. Євтушенка: «...багато захворювань залишаються тривалий час невідомими, поки їх не побачить досвідчений клініцист. Ми бачимо те, чого навчив нас учитель. У зв'язку з цим існує необхідність в обмінні накопиченим досвідом діагностики і лікування раритетних неврологічних синдромів та

захворювань і, можливо, ще не описаних у світовій практиці станів» [4].

#### Клінічний випадок

Наводимо приклад клінічного випадку РАС у дитини з орфанним захворюванням, встановленим після комплексного обстеження.

*Хлопчик М.* 3 р. 3 міс., госпіталізований до клініки дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України» зі скаргами матері на відсутність мови, дефіцит комунікативних та соціальних навичок (не реагує на власне ім'я, не виконує інструкції, не цікавиться іграми з іншими дітьми), порушення поведінки у вигляді гіперактивності, проявів негативізму, стереотипів у вигляді підстрибувань на місці, плескання у долоні. У дитини після першого року життя відмічаються епілептичні напади у вигляді застигання, завмирання погляду, тонічного напруження кінцівок, що супроводжувалися криком. Частота нападів становила близько 1 раз на місяць.

З анамнезу відомо, що дитина народилась від III вагітності (I та II вагітності завмерлі). Вагітність ускладнена анемією, пієлонефритом у III триместрі. Пологи — в терміні 39–40 тиж., шляхом планового кесаревого розтину внаслідок поперечного положення.

Пологи в терміні 40 тиж. фізіологічні. Маса тіла при народженні — 3470 г, зріст — 53 см. Закричав відразу. Виписаний додому у задовільному стані на 4-ту добу. Розвивався з затримкою. Голову утримував у 3 міс., сидів у 10 міс., хода з 2 років. З 6 міс. перебуває під наглядом невролога з приводу м'язової гіпотонії. Епілептичні напади батьки помітили вперше у віці 1 року на фоні соматичного здоров'я. Під час нападів відмічалось застигання погляду, завмирання, тонічне напруження кінцівок,



**Рис. 1.** Пацієнт із синдромом церебрального гігантизму (синдромом Сотоса)

що супроводжувалося криком, блюванням, гіперемією обличчя, напад завершувався сном. За місцем проживання був призначений карбамазепін, який не мав суттєвого впливу на частоту нападів. Через 3 міс. терапії карбамазепін був відмінений у зв'язку з появою алергічного висипу та набряку нижніх кінцівок. Сімейний анамнез не обтяжений.

Дані об'єктивного огляду: дитина підвищеного живлення; маса тіла – 22,5 кг; зріст – 101 см (макросомія); на шкірі лівого стегна – одинична пляма «кава з молоком», до 1/1 см; голова макроцефальної форми; ОГ – 58,5 см (+3SD); ВТ – відкрите, розміри – 2/2 см; стигми дизембриогенезу: гіпертелоризм, виступаючі лобні бугри, антимонолоїдний розріз очей (рис. 1).

На звернену мову практично не реагує. Реагує на власне ім'я нестійко. Інструкції не виконує. Сюжетна гра відсутня. Стереотипні рухи у вигляді стрибків на місці, плескання у долоні. Говорить лише окремі склади. Поведінка гіперактивна, з проявом негативізму. Мімічна іннервація симетрична. Ковтання, фонація не порушені. Зіниці симетричні, округлої форми. Фотореакція жива, симетрична. За іграшкою слідкує. Іннервація мимічної мускулатури симетрична. Цікавиться іграшками, бере в руки, перекладає з руки в руку. Голову утримує. Сідає та сидить сам. Хода не порушена. М'язовий тонус у кінцівках помірно знижений. D=S. Сухожильні рефлекси живі, D=S. Черевні рефлекси позитивні. Патологічні рефлекси, координаторні порушення відсутні. Менінгеальні симптоми відсутні.

У відділенні дитині проведено загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, ехокардіографію (ЕКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) – патологічних відхилень не виявлено. Дитину оглянуто ЛОР-лікарем – виключено патологію слуху; окулістом – патологія зору відсутня; ендокринологом – патологія відсутня.

Дитині проведено запис ЕЕГ під час неспання – не виявлено ознак епілептиформної активності. Відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну не вдалося провести у зв'язку з вираженим занепокоєнням дитини.

За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку – ознаки відкритої внутрішньої гідроцефалії, шлуночкова система значно розширена, просвіт водопроводу помірно розширений, ретроцеребелярна цистерна помірно розширена (варіант mega cysterna

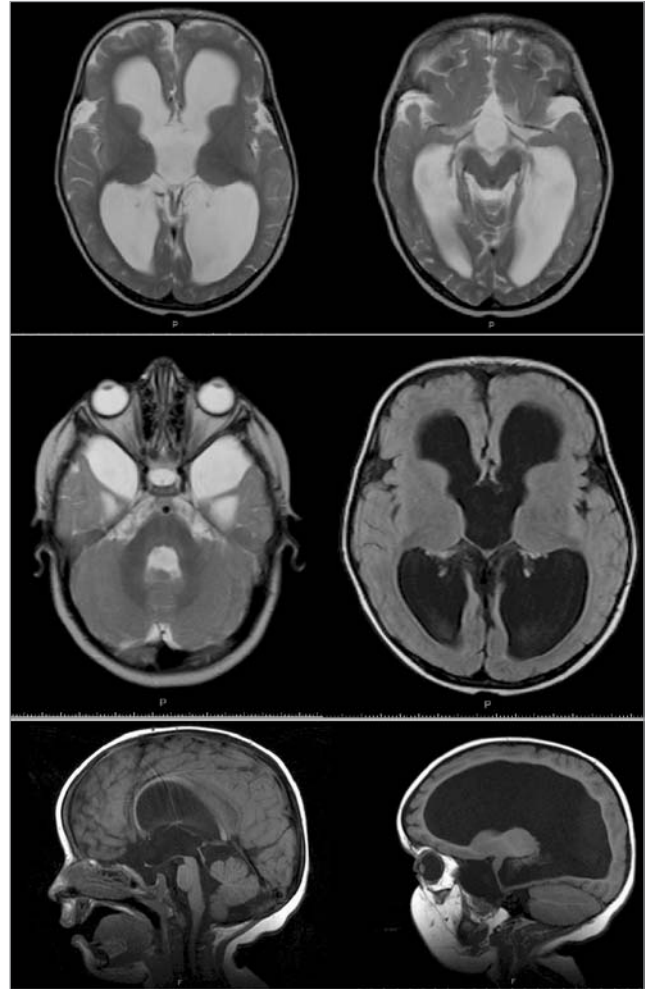
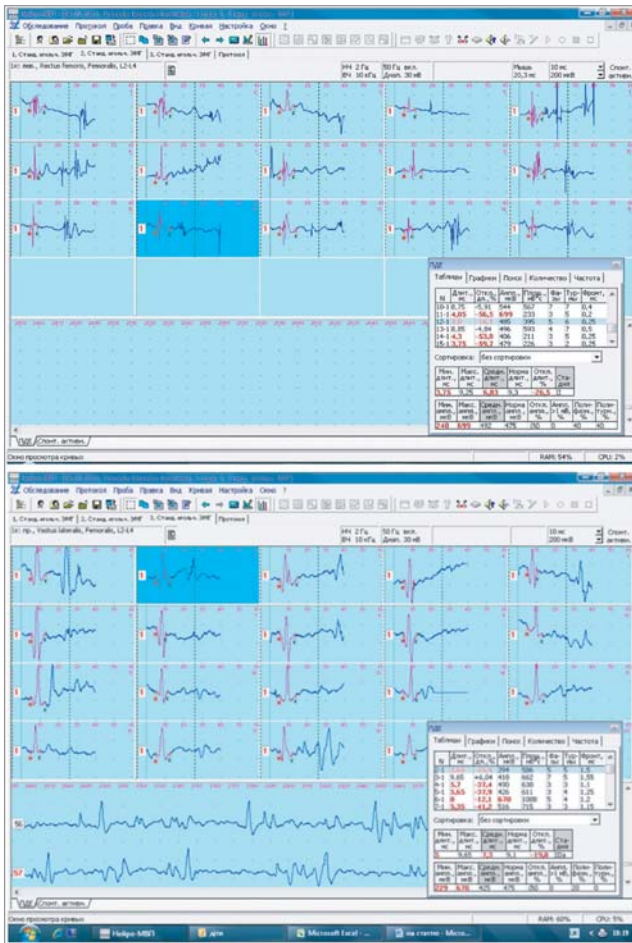


Рис. 2. МРТ головного мозку дитини з синдромом церебрального гігантизму (синдромом Сотоса)

magna). Субарахноїдальні простори на рівні полюсів скроневих часток симетрично розширені, виявлені арахноїдальні кісти середньої черепної ямки з 2 боків, двобічна гіпоплазія скроневих часток. Відмічено пролабування хіазмальної цистерни в турецьке сідло з формуванням порожнього турецького сідла (рис. 2).

Проведено електронейроміографічне обстеження із застосуванням стимуляційної та голкової ЕМГ (рис. 3). Голкову ЕМГ проведено одноразовим, стерильним голковим електродом. Для оцінки потенціалів рухових одиниць для аналізу обрано такі м'язи: mm. rectus femoris, vastus lateralis et deltoideus. За даними ЕМГ – помірне (в нижніх межах норми) зниження швидкостей проведення збудження моторними волокнами – до 10% норми. За голковою ЕМГ – спонтанна активність відсутня, потенціали рухових одиниць – змінені по вторинному, міопатичному типу (вторинний міопатичний синдром) (рис. 3).

Дитину оглянуто психологом і логопедом – встановлено РАС згідно з критеріями DSM-V,



**Рис. 3** Електроенцефалографія дитини з синдромом церебрального гігантизму (синдромом Сотоса)

затримки розвитку когнітивних функцій та експресивної мови.

Хлопчик консультований генетиком. Проведено аналіз на каріотип, скринінг на метаболічні порушення — патології не виявлено. Враховуючи сукупність фенотипових проявів у вигляді макроцефалії, макросомії (збільшений зріст та маса тіла), доліхоцефалії, гіпретелоризму, виступаючих лобних бугрів, антимоно-

лоїдного розрізу очей, наявності в анамнезі затримки розвитку статокінетичних навичок протягом першого року життя, що супроводжувалася м'язовою гіпотонією, сумісно з генетиком встановлено діагноз «Синдром церебрального гігантизму (синдром Сотоса)».

Синдром Сотоса — рідкісне непрогресуюче генетичне захворювання, що характеризується прискоренням соматичного розвитку (гігантизмом) і затримкою формування мови та інтелекту. У літературі, присвяченій даному синдрому, зазначається, що когнітивна недостатність, затримка розвитку мови, порушення поведінки є обов'язковими симптомами захворювання [20]. Однак існує лише кілька описаних випадків поєднання синдрому Сотоса з РАС [15]. Вроджені аномалії розвитку головного мозку на кшталт виявлених у вищезазначеного пацієнта спостерігаються приблизно у 15% хворих дітей [8].

## Висновки

Таким чином, незважаючи на суттєві досягнення в даній сфері, орфанні захворювання становлять глобальну проблему людства, вирішення якої є неможливим без ініціативи та зацікавленості органів державної влади. Необхідно створити комплексні програми розвитку діагностики та менеджменту окремих орфанних хвороб, впроваджувати ініціативи щодо поширення інформації про дані захворювання серед медичних і соціальних працівників, пацієнтів та їхніх родин. У практичній діяльності орфанні хвороби завжди потребують від лікаря особливої уваги, наполегливості та значного обсягу знань. Ми сподіваємося, що пацієнти з рідкісними захворюваннями матимуть надію на тривале і повноцінне життя в Україні та не почуватимуться покинутими державою і лікарями.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей [Электронный ресурс] / ВОЗ, 2010. — Режим доступа: [http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910\\_gswch\\_russian.pdf](http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910_gswch_russian.pdf). — Название с экрана.
2. Кирилова Л.Г. Вроджені вади розвитку центральної нервової системи — нагальна медико-соціальна проблема державного значення / Л.Г. Кирилова, В.В. Лисица // Український медичний часопис. — 2010. — Т. XI—XII, № 6 (80). — С. 35—38.
3. Лук'янова О.М. Сучасні досягнення перинатальної неврології в Україні / О.М. Лук'янова, В.О. Рогожин, Л.Г. Кириллова // Перинатология и педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 3—6.
4. Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых: Материалы Междунар. науч.-практ. конф. / под ред. проф. С.К. Евтушенко. — Донецк — Святогорск, 2003. — С. 3—5.
5. Оливер Сакс. Человек, который принял жену за шляпу / Оливер Сакс. — Санкт-Петербург, 2006.
6. Парламентські слухання «Освіта, охорона здоров'я та соціальне забезпечення дітей з порушеннями психофізичного розвитку: проблеми та шляхи їх вирішення» [Електронний ресурс]. — 4 червня 2014 року, 15 година. Стенограма засідання. — Режим доступу: [http://kno.rada.gov.ua/komosviti/control/uk/publish/article?art\\_id=61951&cat\\_id=59256](http://kno.rada.gov.ua/komosviti/control/uk/publish/article?art_id=61951&cat_id=59256). — Назва з екрана.
7. Aronson J. Rare diseases and orphan drugs [Electronic resource] / J. Aronson // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 61 (3). — P. 243—244. —

- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1885017>. — Title from screen.
8. Baujat G1. Sotos syndrome / G1. Baujat, V. Cormier-Daire // Orphanet. J. Rare Dis. — 2007. — Sep., Vol. 7 (2). — P. 36.
  9. Emergence of pediatric rare diseases / S. Bavisetty [et al.] // Rare Diseases. — 2013. — Vol. 1. — Access mode: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/rdis.23579>. — Title from screen.
  10. European Commission. Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective [Electronic resource] / Health & Consumer Protection Directorate-General. — Access mode: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/documents/ev20040705\\_rd05\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf). — Title from screen.
  11. EURORDIS. The Voice of 12.000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe [Electronic resource]. — Access mode: [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice\\_12000\\_patients/EURORDISCARE\\_FULLBOOKr.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf). — Title from screen.
  12. Frye R.E. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes / R.E. Frye, D.A. Rossignol // Clin. Med. Insights. Pediatr. — 2016. — Jun. 15; Vol. 10. — P. 43—56. doi: 10.4137/CMPed.S38337. eCollection 2016.
  13. Frye R.E. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder / R.E. Frye // Epilepsy Behav. — 2015. — Jun.; Vol. 47. — P. 147—157. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.08.134. Epub 2014 Nov 4.
  14. Global Genes. Rare diseases: facts and statistics, 2014 [Electronic resource]. — Access mode: <http://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics>. — Title from screen.
  15. Hyland S. Toward a behavioural phenotype for Sotos syndrome / S. Hyland. // Clin. Psy. D. Thesis. — University of Birmingham, 2011.
  16. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians [Electronic resource] / P.A. Engel [et al.] // Journal of Rare Disorders. — 2013. — Vol. 1, Issue 2. — Access mode: <http://www.journalofrareorders.com/pub/IssuePDFs/Engel.pdf>. — Title from screen.
  17. Rare Diseases UK. Key Statistics from the RDUK Report 'Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families'. — Access mode: <http://rare-disease.org.uk/index.htm>. — Title from screen.
  18. Rudolph's Pediatrics / C. Rudolph, A. Rudolph, G.E. Lister [et al.], eds. — New York, NY: McGraw-Hill Professional, 2011. — 22nd edn.
  19. Shire Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. 2013. — Access mode: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/e-update/rare-disease-impact-report.pdf>. — Title from screen.
  20. Tatton-Brown K. Sotos Syndrome / K. Tatton-Brown, N. Rahman // European Journal of Human Genetics. — 2007. — Vol. 15. — P. 264—271.

### Сведения об авторах:

**Кирилова Людмила Григорьевна** — д.мед.н., научный руководитель отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

**Мирошников Александр Александрович** — мл.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Юзва Александр Александрович** — н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Кизляк-Бубряк Мариана Эмириховна** — заочный аспирант отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 21.02.2017 г.

### НОВОСТИ

#### Ученые имплантировали мышам функционирующие 3D-яичники

Яичники, выращенные на 3D-структурах, были успешно имплантированы стерилизованным мышам, которые затем смогли произвести на свет потомство.

«С помощью этих 3D-конструкций мы больше узнаем о фундаментальной биологии яичника, и эти новые знания рождают новое поколение опций для молодых раковых пациенток», — цитирует Reuters руководителя исследования Терезу Вудрафф из Школы медицины Файнберга Северо-Западного университета в Чикаго.

Нормально функционирующие яичники производят яйцеклетки и гормоны — например, эстроген. Некоторые виды лечения, к примеру те, что убивают раковые клетки, могут навредить яичникам, что приводит к проблемам с половым созреванием, фертильностью и менопаузой.

Чтобы восстановить функцию яичников в стерилизованных самках мышей, ученые с помощью 3D-биопринтинга поддержали яичниковые фолликулы —

наполненные жидкостью мешочки с незрелыми яйцеклетками. Вудрафф называет фолликулы главными элементами яичника. Мыши с имплантированными яичниками смогли выносить и родить мышат — а также кормить их своим молоком.

Однако до того, чтобы воспроизвести такое на женщинах, еще далеко. «Очевидно, что понадобится еще много работы, но демонстрация того, что эти 3D-яичники функционируют, — это большой прорыв. Очень важно, что команда показала, что это осуществимо», — цитирует издание Нину Десай, директора ЭКО-лаборатории клиники Кливленда (она в исследовании не участвовала).

В конце апреля мир узнал о том, что американские ученые разработали искусственную матку — устройство для жизнеобеспечения глубоко недоношенных новорожденных. В эксперименте матка помогла выжить и развиться восьми ягнятам, которые родились в начале второй половины беременности.

*Источник: med-expert.com.ua*

В.С. Березенко<sup>1</sup>, О.М. Ткалик<sup>1</sup>, З.І. Россоха<sup>2</sup>

## Особенности функционального stanu печени у детей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів системи детоксикації

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):134-139; doi 10.15574/PP.2017.70.134

**Мета** — вивчити особливості функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів системи детоксикації (CYP2D6\*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

**Пацієнти та методи.** Обстежено 44 дитини із запальними захворюваннями кишечника віком від 3 до 18 років. Функціональний стан печінки оцінено за основними біохімічними показниками крові, що характеризують цитолітичний, холестатичний та імунозапальний синдроми. Визначення делеційного поліморфізму GSTM1, GSTT1 здійснено методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, а поліморфних варіантів гена CYP2D6\*4(G1934A) та MDR1 (C3435T) — методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

**Результати.** Між групами дітей з виразковим колітом та хворобою Крона вірогідних відмінностей за поліморфними варіантами досліджуваних генів не встановлено. Не виявлено залежності між порушенням функціонального стану печінки та варіантами поліморфізму генів першої та другої фази детоксикації. У дітей з ТТ-генотипом гена MDR1 вірогідно частіше мають місце порушення функціонального стану печінки у вигляді цитолітичного та імунозапального синдромів.

**Ключові слова:** діти, запальні захворювання кишечника, функціональний стан печінки, гени детоксикації.

### Peculiarities of the functional state of liver in children with inflammatory bowel diseases depending on variants of detoxification system gene polymorphism

V.S. Berezenko<sup>1</sup>, E.N. Tkaliik<sup>1</sup>, Z.I. Rossokha<sup>2</sup><sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>SI «Reference-centre for molecular diagnostic of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Objective.** To conduct research of the functional liver state features in children afflicted with inflammatory bowel diseases depending on detoxification system gene polymorphism (CYP2D6\*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

**Materials and methods.** The study involved 44 children aged from 3 to 18, suffering from inflammatory bowel diseases. Functional liver state was estimated based on the main blood biochemical values, which characterise cytolytic, cholestatic and immunoinflammatory syndromes. The deletion polymorphism of GSTM1, GSTT1 genes was studied using the polymerase chain reaction, whereas the polymorphic variants of the CYP2D6\*4(G1934A) and MDR1 (C3435T) genes were detected by means of the polymerase chain reaction with the subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism.

**Results.** No reliable difference in frequency of polymorphic variants of studied genes was established in children with UC and CD. No correlation between functional liver state disorder and variants of first and second phase of detoxification genes polymorphism was found. Functional liver state disorder in form of cytolytic and immunoinflammatory syndromes was featured prominently in children with TT-genotype of the MDR1 gene.

**Keywords:** children, inflammatory bowel diseases, functional liver state, detoxification genes.

### Особенности функционального состояния печени у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от полиморфных вариантов генов системы детоксикации

В.С. Березенко<sup>1</sup>, Е.Н. Ткалик<sup>1</sup>, З.И. Россоха<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев<sup>2</sup>ГУ «Референс-центр молекулярной диагностики МОЗ Украины», г. Киев

**Цель** — изучить особенности функционального состояния печени у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от вариантов полиморфизма генов системы детоксикации (CYP2D6\*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

**Пациенты и методы.** Обследовано 44 ребенка с воспалительными заболеваниями кишечника в возрасте от 3 до 18 лет. Функциональное состояние печени оценивалось по основным биохимическим показателям крови, которые характеризуют цитолитический, холестатический и иммуновоспалительный синдромы. Изучение делеционного полиморфизма GSTM1, GSTT1 осуществлено методом мультиплексной полимеразной цепной реакции, а полиморфных вариантов генов CYP2D6\*4(G1934A) и MDR1 (C3435T) — методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

**Результаты.** Между группами детей с ЯК и БК достоверных отличий по частоте полиморфных вариантов исследуемых генов не выявлено. Не установлено зависимости между нарушением функционального состояния печени и вариантами полиморфизма генов первой и второй фазы детоксикации. У детей с ТТ-генотипом гена MDR1 достоверно чаще имело место нарушение функционального состояния печени в виде синдрома цитолиза и иммуновоспалительного синдрома.

**Ключевые слова:** дети, воспалительные заболевания кишечника, функциональное состояние печени, гены детоксикации.



**Вступ**

Печінка є основним органом, у якому відбуваються процеси біотрансформації ксенобіотиків та ендотоксинів. Тому вивчення впливу різних поліморфних варіантів генів системи детоксикації та їх асоціацій на функціональний стан печінки є надзвичайно актуальним.

У низці досліджень показано роль ферментів сімейства цитохромів Р-450 у розвитку гепатитів різної етіології: вірусного, аутоімунного, неалкогольного стеатогепатиту та викликаного впливом ксенобіотиків — медикаментозного. Активовані ферменти сімейства цитохромів Р-450 стимулюють розвиток окислювального стресу [12], що посилює синтез у печінці прозапальних цитокінів, активацію макрофагальної системи та початок фіброгенезу [14]. Відомо, що ферменти CYP2D6 розташовані в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів та пов'язані з метаболізмом арахідонової кислоти [13], яка є не тільки попередником синтезу простагландину H<sub>2</sub>, але й бере участь у синтезі колагену С купферівськими клітинами печінки. Зокрема було встановлено зв'язок між генотипом CYP2D6 (1846G/A) та швидким розвитком цирозу печінки [12,17].

Окрім того, з підвищеним ризиком ураження печінки може бути асоційований делеційний варіант гена *глутатіон-S-трансферази* T1 (GSTT1) та *глутатіон-S-трансферази* M1 (GSTM1), що беруть участь у другому етапі біотрансформації ксенобіотиків [1,3]. Доповідалося, що делеція гена GSTM1 є фактором ризику розвитку алкогольного ураження печінки та підшлункової залози [15]. У ряді досліджень вивчалася роль поліморфних варіантів GSTM1 та GSTT1 у розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з HBV-інфекцією, однак результати цих досліджень є досить суперечливими [7–9,11].

MDR1 — ген, відповідальний за синтез мембранного білка транспортера PGP (Р-глікопротеїна), що інтенсивно експресується в кишкових епітеліальних клітинах та відіграє роль у локальному захисті від бактерій та ксенобіотиків, а також у метаболічних перетвореннях багатьох хімічних речовин та лікарських препаратів (імуносупресанти, хіміотерапевтичні та противірусні препарати) [10]. У дослідженні М. Тітусін та співавт. встановлено, що гомозиготний TT-генотип гена MDR1 був асоційованим з поганою відповіддю на противірусну терапію HCV-інфекції [4]. Низкою досліджень

було підтверджено, що наявність поліморфного алеля Т сприяла зниженій експресії Р-глікопротеїну та підвищеному ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [6,17,18].

Недостатньо вивченим залишається вплив поліморфних варіантів генів системи детоксикації на функціональний стан печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), що і визначило напрямок нашого дослідження.

**Мета** роботи: вивчити особливості функціонального стану печінки у дітей із ЗЗК залежно від варіантів поліморфізму генів системи детоксикації (CYP2D6\*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

**Матеріали та методи дослідження**

Нами було обстежено 44 дитини із ЗЗК віком від 3 до 18 років. Серед обстежених хворих 68,2% (n=30) мали виразковий коліт (ВК), а 32,8% (n=14) — хворобу Крона (ХК). Дівчаток було 45,5% (n=20), хлопчиків — 55,5% (n=24). Середній вік хворих дітей з ВК склав 10,5 (8–15) років, з ХК — 11,5 (7–15) років. Діти перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні захворювань печінки та органів травлення ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2014–2016 роках. Батьки дітей надали інформовану згоду на участь у дослідженні, на проведення дослідження було отримано дозвіл етичного комітету.

Усім дітям було проведено стандартне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для встановлення діагнозу, відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013 та Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis (2012), Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease (2014) [6,14].

Функціональний стан печінки оцінювався за основними біохімічними синдромами ураження печінки: цитолізу (значення АЛАТ, АсАТ; підвищеними вважались показники АЛАТ $\geq$ 40 Од/л, АсАТ $\geq$ 41 Од/л), холестази (білірубін, ГГТ, лужна фосфатаза). Для оцінки імунозапального синдрому у дітей досліджували показники  $\gamma$ -глобулінів, тимолової проби, загального білка.

З метою виключення захворювань печінки іншої етіології у дітей визначали анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc, ПЛР DNAHBV, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV, рівень церулоплазміну в сироватці крові, антинуклеарні антитіла, антитіла LKM1, SMA.

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження здійснювали забір периферичної крові у стерильні моновети на 2,7 мл з антикоагулянтном EDTA. Із зразків периферичної крові проводили виділення геномної ДНК із використанням набору ДНК-сорб-В. Поліморфні варіанти генів CYP2D6\*4 (G1934A), MDR1 (C3435T) визначали з використанням полімеразної ланцюгової реакції та аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів в агарозному гелі. Дослідження поліморфних варіантів генів GSTM1, GSTT1 проводили методом мультиплексної полімеразної реакції з подальшою візуалізацією в агарозному гелі [2].

Отримані дані статистично обробляли з використанням пакету програм Statistica 6.1 та SPSS 13.0. Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани Me(UQ-LQ). Для номінальних змінних розраховували взаємозв'язок за допомогою критерію Пірсона та критерію Фішера (двобічний), відмінності вважались статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

Характеристика розповсюдження поліморфних варіантів генів системи детоксикації у дітей і ЗЗК наведена у таблиці 1. При дослідженні поліморфізму генів I фази детоксикації CYP2D6\*4 (G1934A) було встановлено, що більшість дітей із ЗЗК мали функціональну алель у гомозиготному стані (GG-генотип) – 61,4% (n=27) ( $\chi^2=4,55$ ;  $p=0,03$ ). GA-генотип виявлено у 36,4% дітей (n=16), AA-генотип – у 2,2% (n=1). Ми не встановили відмінностей у частоті розповсюдження досліджуваних варіантів поліморфізму гена CYP2D6\*4 між групами дітей з ВК та ХК. Нефункціональну алель у гомозиготному стані (AA-генотип) було виявлено у одного пацієнта з ВК (3,3%).

При дослідженні поліморфних варіантів генів II фази детоксикації встановлено, що більшість дітей із ЗЗК мали алельний варіант поліморфізму гена GSTT1 – 72,7% (n=32). Делеційний варіант гена GSTT1 мали 12 обстежених дітей із ЗЗК, що становить 27,3% ( $\chi^2=18,18$ ;  $p < 0,001$ ). Алельний варіант гена GSTT1 у хворих дітей зустрічався майже з однаковою частотою, при ВК – 73,3% (n=22) та при ХК – 71,4% (n=10) ( $p > 0,05$ ). Делеційний варіант досліджуваного гена також зустрічався майже з однаковою частотою ( $p > 0,05$ ) у дітей з ХК – 28,6% (n=4) та з ВК – 26,7% (n=8).

За нашими даними, більшість дітей із ЗЗК мали делеційний варіант гена GSTM1 – 61,4%

(n=27). Алельний варіант поліморфізму гена GSTM1 мали 38,6% (n=17) дітей ( $\chi^2=4,54$ ;  $p < 0,005$ ). Встановлено, що частота делеційного варіанта гена GSTM1 є дещо вищою у дітей із ХК (71,7%), ніж у дітей з ВК (56,7%), але без вірогідної різниці ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,34$ ).

Частота розповсюдження поліморфних варіантів гена MDR1 (C3435T) була наступною: 3435TT-генотип мали 10 (22,7%) дітей із ЗЗК. Частота розповсюдження 3435TT-генотипу у обстежених нами пацієнтів дещо відрізнялося за рахунок її збільшення у дітей з ВК (26,6%, n=8) порівняно з дітьми з ХК (14,3%, n=2), але встановлена відмінність не була вірогідною ( $p > 0,05$ ), що, можливо, пов'язано з малою чисельністю досліджуваних груп. 3435CT-генотип було виявлено у більшості (52,3%, n=23) дітей із ЗЗК. 3435CT-генотип гена MDR1 зустрічався майже з однаковою частотою ( $p > 0,05$ ) у дітей із ВК (50%, n=15) і з ХК (57,1%, n=8). 3435CC-генотип гена MDR1 було визначено у 25% (n=11) дітей із ЗЗК та з майже однаковою частотою у дітей з ХК та ВК – 23,3% та 28,6% відповідно ( $p > 0,05$ ).

Загалом частота розповсюдження поліморфних варіантів досліджуваних нами генів не відрізнялася в групах порівняння, а в попередній роботі [2] нами було з'ясовано, що визначена нами частота генотипів у обстежених пацієнтів не відрізняються від популяційних, тому вони не є імовірним чинником розвитку захворювання, а можуть впливати на перебіг захворювання, обумовлюючи схильність до порушень клітинних метаболічних механізмів

Таблиця 1

**Частота розповсюдження поліморфних варіантів генів системи детоксикації у дітей із запальними захворюваннями кишечника (абс., %)**

Варіант поліморфізму генів	Запальні захворювання кишечника, разом (n=44)	Виразковий коліт (n=30)	Хвороба Крона (n=14)
• CYP2D6			
– 1934GG	27 (61,4)	19 (63,4)	8 (57,1)
– 1934GA	16 (36,4)	10 (33,3)	6 (42,9)
– 1934AA	1 (2,2)	1 (3,3)	—
• GSTT1			
– allele	32 (72,7)	22 (73,3)	10 (71,4)
– deletion	12 (27,3)	8 (26,7)	4 (28,6)
• GSTM1			
– allele	17 (38,6)	13 (43,3)	4 (28,6)
– deletion	27 (61,4)	17 (56,7)	10 (71,7)
• MDR1			
– 3435CC	11 (25)	7 (23,3)	4 (28,6)
– 3435CT	23 (52,3)	15 (50)	8 (57,1)
– 3435TT	10 (22,7)	8 (26,6)	2 (14,3)

Таблиця 2

**Показники функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника при поліморфних варіантах гена CYP2D6\*4 (G1934A) Me(UQ-LQ), абс. (%)**

Показник	1934GG-генотип (n=27)	1934GA-генотип (n=16)	1934AA-генотип (n=1)
Загальний білірубін >20 мкмоль/л	10,3 (8,6-14,6) 3 (11)	9,85 (8,3-12,2) —	7,3 —
АлАТ ≥40 Од/л	36 (23-54) 13 (48)	32,5 (24,5-90,5) 6 (37,5)	188 1 (100)
АсАТ ≥41 Од/л	40 (27-50) 14 (52)	37,5 (31-64,5) 7 (43,7)	125 1 (100)
ГГТ >42 Од/л	23 (12-38,2) 6 (22)	17 (14-57,5) 4 (25)	288 1 (100)
ЛФ >390 U/L	213 (120-287) 6 (22)	210 (157,5-403,5) 4 (25)	157 1 (100)
Тимолова проба >4,0 Од	3,9 (2-6,5) 13 (48)	2,85 (1,75-3,6) 4 (25)	9 1 (100)
Загальний білок >80 г/л	72,5 (65,9-78,6) 5 (18,5)	71,85 (68,3-80,8) 5 (31,2)	84,5 1 (100)
γ-глобуліни >20%	21,2 (18,4-26,2) 17 (63)*	17,8 (16,5-18,85) 2 (12,5)	23 1 (100)

Примітка: \* – p<0,05 між GG- та GA-генотипом.

перетворення та виведення чужорідних шкідливих сполук і ліків.

Функціональний стан печінки у дітей із ЗЗК має певні особливості, які полягають у періодичному або постійному підвищенні показників цитолізу, холестазу та імунозапального синдрому, тому його оцінка з урахуванням генетичного поліморфізму може бути важливою для визна-

чення провідних патогенетичних механізмів у формуванні порушень.

Характеристика функціонального стану печінки дітей із ЗЗК, залежно від варіанту поліморфізму гена CYP2D6\*4 (G1934A) першої фази детоксикації наведена в таблиці 2. Вірогідної різниці за показниками цитолізу та холестазу між досліджуваними групами дітей не виявлено. За нашими даними, у дітей з 1934GG-генотипом достовірно частіше діагностовано підвищений рівень γ-глобулінів – 63% (n=17), ніж у групі дітей з 1934GA-генотипом – 12,5% (n=2) ( $\chi^2=10,37$ ; p=0,01). При порівнянні показників функціонального стану печінки у дітей з 1934GG-генотипом та 1934GA-генотипом достовірної різниці не виявлено (p>0,05). Однак слід зазначити, що дитина з 1934AA-генотипом гена CYP2D6\*4 мала найбільші порушення функціонального стану печінки, які характеризувались синдромами цитолізу, холестазу та імунозапальним.

Характеристика функціонального стану печінки дітей із ЗЗК залежно від варіанту поліморфізму генів другої фази детоксикації (GSTT1, GSTM1) наведена в таблиці 3. Вірогідної різниці за показниками цитолізу та холестазу між досліджуваними групами дітей не виявлено. Однак хворі з алельним варіантом гена GSTT1 дещо частіше мали підвищені показники печінкових проб порівняно з групою дітей із делеційним поліморфізмом (p>0,05).

Таблиця 3

**Показники функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів GSTT1 та GSTM1 Me(UQ-LQ), абс.(%)**

Показник	GSTT1		GSTM1	
	allele (n=32)	deletion (n=12)	allele (n=17)	deletion (n=27)
Загальний білірубін >20 мкмоль/л	10,35 (8,5-13,55) 3 (9,4)	10,1 (7,8-12,1) —	11,2 (8,4-13,7) 1 (5,8)	9,8 (8,4-12,4) 2 (7,4)
АлАТ ≥40 Од/л	38,5 (23-73) 16 (50)	27,3 (24-72) 4 (33,4)	29 (23-68) 7 (41)	39 (23-78) 13 (48)
АсАТ ≥41 Од/л	42,5 (31-54,5) 17 (53)	35,5 (28,65-59,5) 5 (41,7)	37 (31-62) 7 (41)	40 (31-57) 14 (52)
ГГТ >42 U/L	19,25 (12-44,35) 7 (21,8)	18,35 (16,5-79,1) 4 (33,4)	25 (13-78,1) 5 (29)	17 (14-37) 6 (22)
ЛФ >390,0 U/L	216,5 (128,5-359,5) 8 (25)	192 (153,5-329) 3 (25)	283 (209-568) 5 (29)	179 (119-245) 6 (22)
Тимолова проба >4,0 Од	3,9 (2-6) 14 (43,7)	3,3 (2,05-4,75) 4 (33,4)	3,9 (2-5,6) 7 (41)	3,6 (2-9) 10 (37)
Загальний білок >80 г/л	72,5 (67,7-79,55) 8 (25)	70,45 (66,8-78,5) 3 (25)	69 (65,9-78,1) 4 (23)	73,8 (69,6-80,3) 7 (26)
γ-глобуліни >20%	18,7 (17,05-22,95) 15 (46,8)	19,24 (18-24,7) 5 (41,7)	18,7 (17-22) 7 (41)	19 (17,6-26,2) 13 (48)

Таблиця 4

Показники функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів гена MDR1(C3435T) Me(UQ-LQ), абс. (%)

Показник	3435TT-генотип (n=10)	3435CT-генотип (n=23)	3435CC-генотип (n=11)
Загальний білірубін >20 мкмоль/л	9,4 (8,6-11,8) 1 (10)	10,3 (8,7-14,6) 1 (4,3)	8,4 (7,4-13) 1 (9)
АлАТ ≥40 Од/л	56,5 (42-156) 8 (80)*	29 (23-49) 8 (35)	26,6 (23-78) 4 (36)
АсАТ ≥41 Од/л	52 (38-126) 7 (70)	37 (31-50) 9 (39)	34 (25,6-50) 4 (36)
ГГТ, Од/л > норми	30,5 (16-252) 4 (40)	17,7 (15-50,7) 5 (21,7)	16 (12-36) 2 (18)
ЛФ >390,0 U/L	232,5 (92-568) 4 (40)	180 (149-478) 6 (26)	236 (119-258) 1 (9)
Тимолова проба >4,0 Од	4,75 (2,7-6,9) 5 (50)	3,3 (1,7-5,6) 8 (35)	3,6 (2,7-8) 4 (36)
Загальний білок >80 г/л	76,55 (69,6-78,9) 2 (20)	169,3 (63,3-80,3) 6 (26)	73,8 (69,9-0,2) 3 (27,3)
γ-глобуліни >20%	21,6 (19-26,2) 7 (70)*	18,4 (17-22,8) 6 (26)	19,49 (17,23-26,3) 5 (45)

Примітка: \* –  $p < 0,05$  між TT-, CT- і TT-генотипом.

При дослідженні функціонального стану печінки у дітей із ЗЗК залежно від варіанту гена GSTM1 вірогідних відмінностей не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Характеристика функціонального стану печінки дітей із ЗЗК залежно від поліморфного варіанту гена третьої фази детоксикації MDR1(C3435T) наведена у таблиці 4. Встановлено, що діти з гомозиготним варіантом поліморфізму гена MDR1(C3435T) – 3435TT-генотип – достовірно частіше мали синдром цитолізу та імунозапальний синдром. Так, підвищення рівня АЛТ спостерігалось у 80% (n=8) дітей із 3435TT-генотипом, у 35% (n=8) з 3435CT-генотипом і у 36% (n=4) з 3435TT-генотипом ( $\chi^2=5,71$ ;  $p=0,02$ ). Підвищений рівень γ-глобулінів у дітей з 3435TT-генотипом виявлено у 70% (n=7), а з 3435CT-генотипом – у 26% (n=6) обстежених ( $\chi^2=5,63$ ;  $p=0,01$ ). За іншими показниками вірогідних відмінностей у показниках залежно від поліморфного варіанту гена MDR1(C3435T) не встановлено.

Досліджені нами поліморфні варіанти генів не можуть бути розглянуті як маркери ризику розвитку ЗЗК у дітей, але поліморфні варіанти гена MDR1(C3435T) визначають особливості змін біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки. За наявно-

сті 3435TT-генотипу за геном MDR1 у дітей достовірно частіше був підвищеним рівень γ-глобулінів. Окрім того, 3435TT-генотип за геном MDR1 мав достовірний вплив на зростання рівня АлАТ у дітей із ЗЗК. Отже, вказаний поліморфний варіант гена причетний до поглиблення цитолітичних та імунозапальних процесів у печінці при ЗЗК, а при подальшому перебігу та відсутності додаткових лікувальних заходів може слугувати основою для формування морфологічних змін. З нашої точки зору, дітям із ЗЗК для прогнозування порушення функціонального стану печінки доцільно проводити молекулярно-генетичне дослідження гена MDR1.

### Висновки

1. Між групами дітей з ВК та ХК вірогідних відмінностей за поліморфними варіантами досліджуваних генів не встановлено.

2. Не виявлено залежності між порушенням функціонального стану печінки та варіантами поліморфізму генів першої та другої фази детоксикації.

3. Встановлено, що у дітей з TT-генотипом гена MDR1 вірогідно частіше мають місце порушення функціонального стану печінки у вигляді синдромів цитолізу та імунозапального.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гусманова Г.Т. Клинические ассоциации полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков при циррозах печени / Г.Т. Гусманова, Д.Х. Калимуллина, Р.И. Хусаинова // Медицинский вестн. Башкортостана. — 2011. — №3. — С.71—76.
2. Оцінка розповсюдження поліморфізму генів системи детоксикації у дітей з запальними захворюваннями кишківника. / В.С. Березенко, О.М. Ткалик, З.І. Россоха [та ін.] // Перинатологія і педіатрія. — 2016. — №3(67). — С.118—122.
3. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов / А.Г. Мусин, А.В. Хазиева, А.Э. Нигматуллина [и соавт.] // Медицинский вестн. Башкиростана. — 2014. — №9. — С.211—216.
4. Association Between ABCB1 (MDR1) Gene Polymorphism and Unresponsiveness Combined Therapy in Chronic Hepatitis C virus / Meryem Timucin, Hakan Alagozlu, Semra Ozdemir [et al.] // Hepat Mon. — 2013. — №13(4). — P.7522. doi:10.5812/hepatmon.7522
5. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease / Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. [et al.] // J. Crohns Colitis. — 2014. — №8(10). — P.1179—207. doi: 10.1016
6. Evaluation of the C3435T polymorphism in the MDR1 gene in patients with hepatocellular carcinoma. / Baldissera V.D., de Mattos A.A., Coral G.P. [et al.] // Hepatol. — 2012. — №11(6). — P.899—906.
7. Effects of GSTT1 GSTM1 and GSTP1 gene polymorphism on the course of hepatitis B virus infection. / Kandemir O., Tamer L., Tasdelen B. [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2008. — №55. — P.1729—1733.
8. Glutathione S transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are not related to the risk of hepatocellular carcinoma: a study in the Spanish population / Ladero J.M., Martiez C., Garci-Marti E. [et al.] // Eur. J. Cancer. 2006. — №42. — P.73—77.
9. GST polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma risk in Chinese population / Yu L., Wang C.X., Xi B. [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2011. — №17. — P.3248—3256.
10. Kimura Yasuhiko Genetic polymorphisms influencing xenobiotic metabolism and transport in patients with primary biliary cirrhosis / Kimura Yasuhiko, Carlo Selmi, Patrick S. C. Leung // Hepatology. — 2005. — №1. — P.55—63.
11. Mohammadzadeh GS. Polymorphisms of glutathione S transferase M1 T1 and P1 in patients with HBV related liver cirrhosis chronic hepatitis and normal carriers. / Mohammadzadeh GS, Yaghmaei B, Allameh A. [et al.] // Clin. Biochem. — 2006. — №39. — P.46—49.
12. Nebert D.W. Clinical importance of the cytochromes P450 / D.W. Nebert, D.W. Russell // Lancet. — 2002. — №360(9340). — P.1155—62.
13. Nieto N. Ethanol and Arachidonic Acid Increase  $\alpha 2(I)$  Collagen Expression in Rat Hepatic Stellate Cells Overexpressing Cytochrome P450 2E1 / Natalia Nieto, Patricia Greenwel, Scott L. Friedman // The Journal of Biological Chemistry. — 2000. — P.20136—20145. doi: 10.1074/jbc.M001422200
14. Parola M. Oxidative stress—related molecules and liver fibrosis / M. Parola, G. Robino // J. Hepatol. — 2011. — №35. — P.297—306.
15. Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P4502E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics / Burim R.V., Canalle R., Martignelli Ade L. [et al.] // Mutagenesis. — 2004. — №19. — P.291—298.
16. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Defenitions and diagnosis (2012) / Alex Dignass, James O. Lindsay [et al.] // Journal of Crohns and Colitis. — 2012. — 09. 002.
17. Severely Impaired and Dysregulated Cytochrome P450 Expression and Activities in Hepatocellular Carcinoma: Implications for Personalized Treatment in Patients / Tongmeng Yan, Linlin Lu, Cong Xie [et al.] // Mol. Cancer Ther. — 2015. — №14(12). — P. 2874—2886.
18. Wang Z.C. Genetic polymorphisms of the multidrug resistance 1 gene MDR1 and the risk of hepatocellular carcinoma / Z.C. Wang, L.Z. Liu, X.Y. Liu // Tumour Biol. — 2015. — №36(9). — P.7007—15. doi: 10.1007/s13277—015—3407—1.

## Сведения об авторах:

**Березенко Валентина Сергеевна** — д.мед.н., руководитель центра детской гепатологии, ученый секретарь ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8, тел. (044) 489-07-55.

**Ткалик Елена Николаевна** — мл.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

**Россоха Зоя Ивановна** — к.мед.н., директор ГУ «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 205-48-13.

Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.

УДК 616.33-002-008+616.33-002-036.12]:616-022:579.835.12

**В.Д. Лукашук, Алі Самех Алі, О.М. Шевцова, В.І. Баб'як, Н.О. Палагнюк**  
**Клінічне значення *Helicobacter pylori*-статусу дітей з функціональною диспепсією та з хронічним гастритом**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):140-146; doi 10.15574/PP.2017.70.140

**Мета** — вивчити неінвазивні методи визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях і антитіл до *H. pylori* сироватки крові для оцінки *H. pylori*-статусу в дітей з функціональною диспепсією та з хронічним гастритом.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 60 дітей з функціональною диспепсією, асоційованою з *H. pylori* (I група), та 83 хворі на хронічний гастрит, асоційований з *H. pylori* (II група); вік дітей — 6–17 років.

У всіх хворих для виявлення *H. pylori*-інфікування використано гістологічний та бактеріоскопічний методи, а також три серологічні тести, визначено антигени *H. pylori* у випорожненнях трьома тестами: методом полімеразної ланцюгової реакції, методом «CITO TEST — *H. pylori* Ag», CerTest Biotec.S.L. та «CITO TEST — *H. pylori* Ag», Pharmasco. Метод визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях використано для оцінки ефективності антигелікобактерної терапії.

**Результати.** У I групі виявлено антитіла до антигену Hp CagA IgG сироватки крові: у 40 дітей встановлено статус Hp CagA«+», у 20 дітей — статус Hp CagA«-». У II групі у 58 дітей виявлено *H. pylori* CagA«+»-статус, у 25 дітей — *H. pylori* CagA«-»-статус.

Встановлено високу чутливість та специфічність зазначених тестів як для визначення антитіл до *H. pylori* CagA, так і для визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях. За результатами неінвазивних методів можна оцінити *H. pylori*-статус дитини (Hp«+» чи Hp«-» або HpCagA«+» чи HpCagA«-»), останні доцільно використовувати як предиктори ефективності антигелікобактерної терапії.

**Висновки.** Порівняльне вивчення трьох тестів визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях у діагностиці *H. pylori*-інфікування дітей з функціональною диспепсією та з хронічним гастритом виявило їх високу чутливість та специфічність. Серологічні та випорожнення-тести є взаємозамінними та можуть доповнювати один одного. Доцільно оцінювати в конкретної дитини її *H. pylori*-статус або *H. pylori* CagA-статус на основі неінвазивних методів. *H. pylori* CagA«+»-статус дитини може слугувати критерієм для призначення антигелікобактерної терапії.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія, хронічний гастрит, інфекція *H. pylori*, тести визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях, антитіла до *H. pylori* сироватки крові, *H. pylori* CagA-статус, діти.

**Clinical relevance of *Helicobacter pylori* status in children with functional dyspepsia and chronic gastritis**

**V.D. Lukashuk, Ali Sameh Ali, O.M. Shevtsova, V.I. Babyak, N.O. Palahniuk**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Objective** — to study non-invasive methods of detection of *H. pylori* antigen in stool specimens and anti-*H. pylori* antibodies in serum for appraisal *H. pylori* status in children with functional dyspepsia and chronic gastritis.

**Materials and methods.** Sixty children with *H. pylori* associated functional dyspepsia (I group) and 83 children with *H. pylori* associated chronic gastritis (II group) were examined. All patients were from 6 to 17 years of age.

For the diagnosis of *H. pylori* infection, histological and bacterioscopic methods, three serological tests, as well as three tests for the detection of *H. pylori* antigen in stool specimens, were performed in all patients. The stool tests included PCR, the laboratory kits «CITO TEST — *H. pylori* Ag» by SerTest Biotec, S.L. and «CITO TEST — *H. pylori* Ag» by Pharmasco. The stool tests were also used to assess the post-eradication efficacy of anti-*H. pylori* therapy.

**Results.** In the first group, serum IgG anti-CagA antibodies were detected: 40 children had *H. pylori* CagA«+» status, and 20 children had *H. pylori* CagA«-» status. In the second group, 58 children had *H. pylori* CagA«+» status, and 25 children had *H. pylori* CagA«-» status.

The above-mentioned tests for the detection of serum anti-CagA antibodies and *H. pylori* antigen in stool specimens showed high sensitivity and specificity. Based on the results of these non-invasive methods it is possible to define the *H. pylori* status of a child (*H. pylori* «+» or *H. pylori* «-» and *H. pylori* CagA«+» or *H. pylori* CagA«-»), the latter two can serve as predictors of the efficacy of anti-*H. pylori* therapy.

**Conclusions.** The comparative study of tests for the detection of *H. pylori* antigen in stool specimens of children with functional dyspepsia and chronic gastritis showed high sensitivity and specificity. Serological tests and stool antigen tests are interchangeable and can complement each other. It is recommended to define in a particular patient their *H. pylori* status or *H. pylori* CagA status on the basis of the results of non-invasive methods. The *H. pylori* CagA«+» status of children can serve as a criterion for initiation of anti-*H. pylori* therapy.

**Key words:** functional dyspepsia, chronic gastritis, *H. pylori* infection, stool antigen test, serum anti-*H. pylori* antibodies, *H. pylori* CagA status, children.

**Клиническое значение *Helicobacter pylori*-статуса детей с функциональной диспепсией и с хроническим гастритом**

**В.Д. Лукашук, Али Самех Али, Е.Н. Шевцова, В.И. Бабьяк, Н.А. Палагнюк**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель** — изучить неинвазивные методы определения антигена *H. pylori* в кале и антител к *H. pylori* сыворотки крови для оценки *H. pylori*-статуса у детей с функциональной диспепсией и с хроническим гастритом.

**Пациенты и методы.** Обследованы 60 детей с функциональной диспепсией, ассоциированной с *H. pylori* (I группа) и 83 больные хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori* (II группа); возраст детей — 6–17 лет.

У всех больных для выявления *H. pylori*-инфицирования использованы гистологический и бактериоскопический методы, а также три серологических теста, определены антигены *H. pylori* в кале методом полимеразной цепной реакции, методом «CITO TEST — *H. pylori* Ag», CerTest Biotec.S.L. и «CITO

TEST — *H. pylori* Ag», Pharmasco. Метод определения антигена *H. pylori* в кале использован также для оценки эффективности антихеликобактерной терапии.

**Результаты.** В первой группе обнаружены антитела к антигену HpCagA IgG сыворотки крови: у 40 детей установлен статус HpCagA«+», у 20 детей — статус HpCagA «-». Во II группе у 58 детей выявлен *H. pylori* CagA«+»-статус, у 25 детей — *H. pylori* CagA«-»-статус.

Установлена высокая чувствительность и специфичность указанных тестов как для определения антител к *H. pylori* CagA, так и для определения антигена *H. pylori* в кале. По результатам неинвазивных методов можно оценить *H. pylori*-статус ребенка (Hp«+» или Hp«-» и HpCagA«+» или HpCagA«-»), последние целесообразно использовать как предикторы эффективности антихеликобактерной терапии.

**Выводы.** Сравнительное изучение трех тестов определения антигена *H. pylori* в кале в диагностике *H. pylori*-инфицирования у детей с функциональной диспепсией и с хроническим гастритом выявило их высокую чувствительность и специфичность. Серологические и стул-тесты являются взаимозаменяемыми и могут дополнять друг друга. Целесообразно оценивать у конкретного ребенка его *H. pylori*-статус или *H. pylori* CagA-статус на основе неинвазивных методов. *H. pylori* CagA«+»-статус ребенка может служить критерием для назначения антихеликобактерной терапии.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, хронический гастрит, инфекция *H. pylori*, определение антигена *H. pylori* в кале, антитела к *H. pylori* сыворотки крови, *H. pylori* CagA-статус, дети.

## Вступ

Актуальність удосконалення діагностики хронічного гастриту (ХГ) та функціональної диспепсії (ФД) обумовлена їх значною поширеністю — 50–70% у структурі хронічної патології органів травлення в дітей [1, 6] і рецидивним перебігом [2, 3, 13].

Відомо, що *H. pylori* CagA асоціюється з гастродуоденальною патологією, перебіг якої зумовлений як генетичними особливостями організму дитини, так і цитотоксичним штамом *H. pylori*. CagA антиген є маркером дуоденальної виразки та раку шлунка, визначає патогенність *H. pylori* і ступінь активності запального процесу в слизовій оболонці шлунка (СОШ) [8, 15]. Наразі дослідники продовжують вивчати чинники вірулентності *H. pylori* їх зв'язок з ефективністю антихеликобактерної терапії (АГБТ): CagA-позитивні штами є більш чутливими до антибіотиків порівняно з CagA-негативними [5, 20].

Загальновідомо, що інфікування *H. pylori* частіше відбувається в дитячому віці [4, 7]. Впроваджуються рекомендації п'яти Маастрихтських консенсусів із діагностики та лікування *H. pylori*-інфекції в дорослих (1996, 2000, 2005, 2010, 2015 рр.) [17], а в педіатричній практиці — чисельні настанови ESPGHAN and NASPGHAN за період 1996–2011 рр. [14]. У Київських рекомендаціях розроблено клінічну диференціацію диспепсії, зумовленої інфекцією *H. pylori*, від ФД, а також запропоновано нову категорію: *H. pylori*-асоційована диспепсія та її діагностичний алгоритм [16]. Золотим стандартом визначення *H. pylori* у дорослих із хронічною гастродуоденальною патологією є інвазивні методи: езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) та дослідження біоптатів СОШ [18].

Оскільки в дітей під час ЕГДС є високий ризик інфікування *H. pylori* та вірусами гепатиту В та С [7], то в педіатричній практиці вико-

ристовуються неінвазивні безпечні методи для виявлення інфікування *H. pylori* у випадках протипоказань до проведення ЕГДС і/або біопсії СОШ, а також для визначення *H. pylori*-статусу.

Серологічні тести залишаються стандартним неінвазивним методом первинної діагностики інфекції *H. pylori*. Використовуються різні тест-системи для визначення антитіл до *H. pylori* з різною чутливістю та специфічністю. В ранніх дослідженнях інфікування *H. pylori* встановлено високу кореляцію між серопозитивністю і показниками активної інфекції, тому в дітей доцільно враховувати *H. pylori*-статус на основі неінвазивних методів [7], а активність *H. pylori*-інфікування — за результатами серологічного тесту (визначення антитіл до *H. pylori* IgA і/або визначення антитіл до *H. pylori* IgG). Оскільки чинники вірулентності *H. pylori* є різними, що визначає різну антигенність штамів *H. pylori*, то використовується метод визначення антитіл до *H. pylori* CagA. Серологічні методи мають перевагу, оскільки вони неінвазивні та їх легко виконати.

У дитини, в якій серологічне дослідження проводиться вперше і яка останнім часом не отримувала антибіотики, зокрема АГБТ, позитивний результат тесту вказує на інфікування *H. pylori* [11], і за результатами цього тесту можна оцінити *H. pylori*-статус дитини. Для підтвердження зазначеного доцільно проводити інші неінвазивні тести (<sup>13</sup>С-сечовинний дихальний або визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях) [16]. На цій основі в останніх Маастрихтських-V рекомендаціях серологічні тести використовуються як маркери діагностики *H. pylori* інфікування, але не як критерії ефективності АГБТ, тому що антитіла зберігаються протягом декількох місяців або навіть років після ерадикації *H. pylori* [17].

Кожен метод має свої переваги і недоліки. Серологічні тести частіше використовуються

для тестування старших дітей, як і дорослих, які ще не отримували АГБТ [11]. Інші автори вважають, що випорожнення-тест (визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях) є більш точним у немовлят і дітей дошкільного віку; можна поєднувати два методи або двічі повторювати один із них [22].

У Римських рекомендаціях III пропонується проводити АГБТ при виявленні *H. pylori*-інфікування у хворих на ФД. Інфікованим *H. pylori* доцільно запропонувати АГБТ за відсутності протипоказань [12]. Зазначене потребує вивчення клінічного значення неінвазивних методів визначення *H. pylori*-статусу в дітей з ФД та із ХГ для розробки показань до проведення АГБТ та оцінки її ефективності.

**Мета** роботи — вивчити неінвазивні методи визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях і антитіл до *H. pylori* сироватки крові для оцінки *H. pylori*-статусу в дітей з ФД і з ХГ.

### Матеріали та методи дослідження

Наведено результати стаціонарного обстеження та лікування 60 дітей з ФД, асоційованою з *H. pylori*, віком 6–17 років у дитячій клінічній лікарні № 3 м. Київ за період 2014–2016 рр., з них — 28 хлопчиків і 32 дівчинки (I група).

Діагноз ФД верифіковано за Римськими критеріями III та IV. Діагностику та лікування дітей з ФД проведено згідно з наказом МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59. Діагноз ФД встановлено після виключення органічної патології за результатами ендоскопії та мікроскопічного дослідження біоптатів. Клінічні форми ФД в обстежених дітей I групи: постпрандіальний дистрес-синдром — у 27 дітей, епігастральний больовий синдром — у 14, ЗФД — у 19 дітей.

У I групі виявлено антитіла до антигену HpCagA IgG сироватки крові: у 40 дітей встановлено статус HpCagA«+», а у 20 дітей — статус HpCagA«-».

Діти I групи отримували АГБТ на основі препарату вісмуту: спочатку 5-денний подвійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін), а в подальшому — 5-денний із трьох складових (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин).

Для оцінки ефективності АГБТ контроль ерадикації *H. pylori* проведено через 4–6 тижнів за результатами трьох різних тестів визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях.

До I групи включено дітей з ФД, в яких за результатами антигенів *H. pylori* у випорож-

неннях та серологічних тестів підтверджено *H. pylori* «+»-статус.

Для виявлення *H. pylori*-інфікування використано гістологічний та бактеріоскопічний методи, визначено в сироватці крові: антитіла до *H. pylori* IgA методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи «*Helicobacter pylori* IgA ELISA» фірми Biohit, Фінляндія, антитіла до *H. pylori* IgG методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «*Helicobacter pylori* IgG ELISA» фірми Biohit, Фінляндія, антитіла до антигену HpCagA за тест-системою «ХелікоБест-антитіла»; антигени *H. pylori* у випорожненнях виявлено трьома тестами: методом полімеразної ланцюгової реакції, методом «CITO TEST — *H. pylori* Ag» CerTest Biotec.S.L. та «CITO TEST — *H. pylori* Ag» Pharmasco.

Дослідження кислотоутворюючої функції шлунка проведено всім обстеженим дітям методом внутрішньошлункової рН-метрії.

До II групи інфікованих *H. pylori* включено 58 хворих на ХГ із *H. pylori* CagA«+» та 25 хворих на ХГ із *H. pylori* CagA«-» у віці 6–17 років. Серед обстежених дітей переважали діти 12–16 років, дівчатка становили 51,8%. Тривалість хвороби була різною: до 1 року — 21 (25,3%) дитина, 1–3 роки — 27 (32,5%) дітей, понад 3 роки — 35 (42,2%) дітей. Ендоскопічно виявлено у всіх обстежених дітей з ХГ нодулярний гастрит і/або еритему. Дуоденогастральний рефлюкс діагностовано у 12 (14,5%) дітей. Діагностику морфологічних форм хронічного гастриту проведено на підставі критеріїв «Сіднейської класифікації» (1990) та її модифікації (Х'юстон, 1996). Оцінку морфологічних змін біоптатів СОШ здійснено відповідно до візуально-аналогової шкали Л.І. Аруїна. У всіх обстежених дітей при гістологічному дослідженні виявлено мононуклеарну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки, майже у всіх встановлено активний хронічний антральний гастрит (нейтрофільну інфільтрацію); поверхневий гастрит — у 54 (65,1%) дітей, дифузний гастрит з ураженням залоз без атрофії з фолікулярною гіперплазією — у 29 (34,9%) дітей.

У II групі у всіх дітей встановлено статус *H. pylori*«+», що базувався на результатах гістологічного дослідження біоптатів СОШ і бактеріоскопічного методів [9], а також з урахуванням результатів визначення антигенів Hp у випорожненнях та серологічних тестів. CagA«+»-статус встановлено за показниками визначен-



ня антитіл до антигену HpCagA IgG сироватки крові.

У II групі 58 дітей з Hp CagA«+»-статусом отримували послідовну АГБТ — спочатку 5-денний подвійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін), а в наступні 5 днів — потрійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин); а 25 дітей з HpCagA «-»-статусом отримували потрійну АГБТ (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин) тривалістю 7 днів.

Для встановлення чутливості та специфічності кожного з методів діагностики *H. pylori* у випорожненнях та сироватці крові проведено їх порівняння з результатами двох базисних методів детекції *H. pylori* (гістологічного та бактеріоскопічного дослідження біоптатів СОШ). У разі співпадіння позитивного результату аналізованого методу з позитивними результатами базисних методів аналізований метод інтерпретувався як дійсно позитивний. Якщо позитивному результату аналізованого методу відповідав негативний результат базисних методів, він інтерпретувався як хибно позитивний. У разі співпадіння негативних результатів аналізованого методу з негативним результатом базисних методів аналізований метод інтерпретувався як дійсно негативний. Якщо негативному результату аналізованого методу відповідав позитивний результат базисних методів, він інтерпретувався як хибно негативний.

$$\text{Чутливість: } \frac{\text{ДП}}{\text{ДП}+\text{ХП}} \times 100\%,$$

де ДП — кількість дійсно позитивних результатів, ХП — кількість хибно негативних результатів.

$$\text{Специфічність: } \frac{\text{ДН}}{\text{ДН}+\text{ХП}} \times 100\%,$$

де ДН — кількість дійсно негативних результатів, ХП — кількість хибно позитивних результатів.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA 7.0». Для кількісних показників із нормальним розподілом визначено середнє арифметичне (M) та його стандартне відхилення (SD). Оцінку значущості відмінностей показників проведено за допомогою критерію Стьюдента (t) або критерію Манна—Уїтні (U), для якісних параметрів — за точним критерієм Фішера (φ) та критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ<sup>2</sup>). Вірогідність змін показників у динаміці оцінено за критері-

ем Вілкоксона для пов'язаних вибірок (W). Кореляційну залежність визначено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності між показниками вважались статистично значущими при p≤0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість інфікування *H. pylori* у I групі становила: вперше виявлене інфікування *H. pylori* у 27 дітей, інфікування 1–2 роки — у 12 дітей, 2–3 роки — в 11 дітей, інфікування понад 3–5 років — у 10 дітей. Показник успішної ерадикації *H. pylori* залежав від тривалості інфікування *H. pylori*: найвищий показник (96,2%) був у дітей, інфікованих *H. pylori* до 1 року, у дітей, інфікованих 1–3 роки, та в дітей, інфікованих понад 3 роки, — відповідно 17,4% та 20%. Висока ефективність АГБТ у дітей з тривалістю інфікування до 1 року свідчить, що нетривалий стаж інфікування *H. pylori* є предиктором успішної ерадикації.

Інфікування *H. pylori* обстежених дітей обох груп (I та II) відбулося до 12-річного віку. Крім того, в дітей, інфікованих *H. pylori* CagA, у вікових групах 7–11 років і 12–17 років показник інфікування був однаковим — відповідно 53,1% і 46,9%. У I групі у дітей з ФД показник успішної ерадикації дорівнював 78,3% і не залежав від клінічного варіанту хвороби. Ефективність АГБТ з урахуванням статусу *H. pylori* CagA була різною: зі статусом *H. pylori* CagA«+» — у 37 (92,5%) із 40 дітей, а зі статусом *H. pylori* CagA«-» — у 10 (50%) із 20 дітей.

У дітей з ФД, асоційованою з *H. pylori* CagA«+», але з низькими показниками активності інфекції *H. pylori* (антитіла до *H. pylori* IgA — відсутні, а IgG — наявні) показник успішної ерадикації становив 35%, а у дітей з високими показниками активності інфекції *H. pylori* (антитіла до *H. pylori* IgA та IgG наявні) — 75%. Тобто серонегативний показник тесту антитіл до *H. pylori* IgA є предиктором неефективної АГБТ.

Таким чином, у серопозитивних *H. pylori* дітей з ФД, але з негативними показниками активності *H. pylori* (негативні результати визначення антитіл до *H. pylori* IgA та/або негативний результат визначення антитіл до *H. pylori* CagA) показник успішної ерадикації значно нижчий, ніж у дітей з високою активністю інфекції *H. pylori* (позитивні результати визначення антитіл до *H. pylori* IgA у дітей з *H. pylori* CagA-статусом). Все зазначене є показанням для проведення АГБТ у дітей з *H. pylori*

CagA«+»-статусом і високими показниками активності інфекції *H. pylori* (високі титри антитіл до *H. pylori* IgA).

У II групі дітей з ХГ, асоційованим із *H. pylori* CagA, проаналізовано ефективність АГБТ на основі препарату вісмуту субцитрату. Показник успішної ерадикації *H. pylori* послідовної 10-денної і 7-денної потрійної терапії на основі препарату вісмуту дорівнював відповідно 68,7% і 83,9%. Тривалість інфікування *H. pylori* у II групі становила: вперше виявлене інфікування *H. pylori* у 10 дітей, інфікування 1–2 роки — у 18 дітей, 2–3 роки — у 19 дітей, інфікування понад 3–5 років — в 11 дітей. Показник успішної ерадикації *H. pylori* залежав від тривалості інфікування *H. pylori*: найвищий (48,3%) був у дітей, інфікованих *H. pylori* до 2 років, у дітей, інфікованих 2–3 роки, та в дітей, інфікованих понад 3 роки, — відповідно 32,8% та 18,9%. Тобто висока ефективність АГБТ у дітей з тривалістю інфікування до 2 років свідчить, що нетривалий стаж інфікування *H. pylori* дітей з ХГ є предиктором успішної ерадикації.

При неуспішній ерадикації *H. pylori* переважали діти з початково високим ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ — за показниками декількох тестів виявлення антитіл *H. pylori* у випорожненнях і серологічних тестів. Аналогічні результати наведено в матеріалах досліджень інших авторів [10, 13].

Показник інфікування *H. pylori* CagA у вікових групах 6–11 років і 12–17 років був однаковим — відповідно 53,1% і 46,9%. Зазначене не збігається з даними інших авторів [5], які спостерігали, що в дітей зі збільшенням віку рівень поширеності інфекції *H. pylori* зростає, проте це можна пояснити особливістю сімейної трансмісії *H. pylori* CagA: з одного боку, відбувається раннє інфікування дітей, з іншого — висока вірулентність *H. pylori* CagA, можливо, є чинником, що запобігає спонтанній елімінації *H. pylori*, щорічний показник якої становить 8–20% [21].

Застосування АГБТ на основі препарату вісмуту забезпечує високий показник (62,1%) ерадикації *H. pylori* у дітей з ХГ, асоційованим з *H. pylori* CagA«+», і низький показник (40%) у дітей з HpCagA«-». Тому з урахуванням неефективності в частини дітей стандартної потрійної АГБТ та в разі передбачення неуспішної ерадикації *H. pylori* у конкретної дитини інші дослідники надають перевагу схемі послідовної АГБТ [10].

Таблиця

**Чутливість та специфічність методів визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях і серологічних тестів у дітей з гастродуоденальною патологією**

Результат дослідження	Визначення антигену <i>H. pylori</i> у випорожненнях			Антитіла до <i>H. pylori</i> сироватки крові		
	(1)	(2)	(3)	IgA	IgG	CagA IgG
Дійсно позитивний	121	114	110	88	99	110
Дійсно негативний	14	19	13	12	18	20
Хибно позитивний	3	4	8	16	8	4
Хибно негативний	5	6	12	27	18	9
Чутливість, %:	96,0	95,0	90,2	76,5	84,6	92,4
Специфічність, %:	82,4	82,6	61,9	42,9	69,2	83,3

Основним завданням нашого дослідження є аналіз результатів визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях 143 хворих — методом полімеразної ланцюгової реакції (1), методом «CITO TEST — *H. pylori* Ag» CerTest Biotec.S.L. (2) та «CITO TEST — *H. pylori* Ag» Pharmasco (3). Результати визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях наведено в таблиці.

Вочевидь, дійсно позитивні та дійсно негативні результати за методом 1 виявлено у 121 і 14 дітей відповідно; чутливість та специфічність — 96,0% та 82,4% відповідно.

Дійсно позитивні та дійсно негативні результати за методом 2 виявлено у 114 і 19 дітей відповідно; чутливість та специфічність методу — 95,0% та 82,6% відповідно.

Дійсно позитивні та дійсно негативні результати за методом 3 виявлено у 110 і 13 дітей відповідно; чутливість та специфічність методу — 90,2% та 61,9% відповідно.

Порівняльна оцінка зазначених трьох тестів визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях у діагностиці *H. pylori*-інфікування дітей з ФД та з ХГ показала високу чутливість усіх трьох зазначених тестів і високу специфічність перших двох. Власні результати збігаються із висновками інших дослідників [19, 22].

Результати серологічних методів у 143 хворих на ФД та ХГ наведено в таблиці. Дійсно позитивні та дійсно негативні результати визначення антитіл до *H. pylori* IgA виявлено у 88 і 12 хворих відповідно; чутливість та специфічність методу — 76,5% та 42,9% відповідно. Антитіла до *H. pylori* IgG виявлено у 99 і 18 хворих відповідно; чутливість та специфічність методу — 84,6% та 69,2% відповідно. Антитіла до *H. pylori* CagA IgG виявлено у 110 і 20 відповідно; чутливість та специфічність методу — 92,4% та 83,3% відповідно.

Проведено порівняння чутливості та специфічності трьох серологічних методів дослідження і встановлено, що найвищі показники чутливості та специфічності властиві методу визначення антитіл до *H. pylori* CagA IgG сироватки крові, а найнижчі — методу визначення антитіл до *H. pylori* IgA: чутливість — 76,5%, специфічність — 42,9%.

Порівняльна оцінка чутливості серологічних тестів становила 76,5–92,4% поряд із високою специфічністю (61,9–82,4%), чутливість випорожнення-тесту теж була високою (90,2–96%), але з широким діапазоном специфічності (42,9–83,3%). Зазначене свідчить, що серологічні та випорожнення-тести є взаємозамінними та можуть доповнювати один одного, але в немовлят і дітей перевагу надають випорожнення-тесту (не складно зібрати зразок), що співпадає з рекомендаціями інших дослідників [11, 21].

При відборі дітей з ФД та ХГ для проведення АГБТ слід враховувати: серопозитивні показники *H. pylori* IgG та високі показники активності інфекції *H. pylori* (позитивні результати визначення антитіл до антигену *H. pylori* IgA та/або позитивні результати визначення антитіл до антигену *H. pylori* CagA) є показанням для проведення АГБТ дітям із ФД; у разі серопозитивних показників *H. pylori*, але негативних показників активності інфекції *H. pylori* (негативні результати визначення антитіл до антигену *H. pylori* IgA та/або негативний результат визначення антитіл до антигену *H. pylori* CagA) бажано не поспішати з призначенням АГБТ, оскільки успішна ерадикація в таких дітей зазвичай невисока.

Серологічні тести та визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях не є еквівалентними для характеристики змін у шлунку при *H. pylori*, однак вони можуть слугувати як діагностичні критерії *H. pylori*-інфікування та для оцінки *H. pylori*-статусу.

Таким чином, проведене нами дослідження продемонструвало доцільність оцінки в конкретної дитини її *H. pylori*-статусу або *H. pylori* CagA-статусу на основі неінвазивних методів. *H. pylori* CagA«+»-статус дитини з ФД та ХГ є критерієм відбору хворого для проведення АГБТ. Невисока вартість серологічних тестів, зручність і їх доступність порівняно з іншими методами діагностики *H. pylori* визначає їх клінічне значення в педіатричній практиці для визначення *H. pylori*-статусу.

## Висновки

У дітей з ФД та в дітей з ХГ доцільно діагностувати інфікування *H. pylori* з використанням як інвазивних, так і неінвазивних методів.

Серологічні тести в школярів, які вперше отримували АГБТ, використовуються для оцінки *H. pylori*-статусу і активності *H. pylori*-інфікування, зокрема, за результатами визначення антитіл до *H. pylori* IgA і/або визначення антитіл до *H. pylori* CagA IgG. *H. pylori* CagA«+»-статус хворого на ФД та ХГ є критерієм для призначення антигелікобактерної терапії.

Методам визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях властива висока чутливість і специфічність; вони можуть доповнювати результати серологічних методів у діагностиці *H. pylori*-інфікування.

Визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях доцільно використовувати як критерій ефективності АГБТ.

Предикторами ефективності АГБТ є CagA-статус, тривалість інфікування *H. pylori*, активність інфекції *H. pylori*.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у комплексній оцінці клінічного значення зазначених двох груп неінвазивних методів із <sup>13</sup>C-сечовинним дихальним тестом для первинної діагностики *H. pylori*-інфікування в дітей з ФД та ХГ.

## ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров О.Є. Молекулярні особливості розвитку запалення слизової оболонки шлунка у дітей з хелікобактерною інфекцією, асоційованою з CagA(+) штамми *H. pylori* / О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко // Гастроентерологія. — 2014. — № 1.
- Бекетова Г.В. Хронічні гастродуоденіти в дітей і підлітків / Г.В. Бекетова // Сімейна медицина. — 2009. — № 2. — С. 52–57.
- Боброва В.І. Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В.І. Боброва, О.В. Пянкова, Н.І. Надточій // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 2. — С. 33–36.
- Волосовець О.П., Салтанова С.Д. Вплив проведення антигелікобактерної терапії *H. pylori*-інфікованим батькам на рівень реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією // Здоров'я ребенка. — 2012. — № 2 (37). — С. 25–27.
- Маев І.В. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии / И.В. Маев, Д.Н. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — № 6 (23). — С. 62–72.
- 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.
- Салтанова С.Д. Діагностична ефективність неінвазивних методів визначення *Helicobacter pylori* у дітей / С.Д. Салтанова // Інфекційні хвороби. — 2012. — № 2 (68). — С. 59–63.

8. A global overview of the genetic and functional diversity in the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island / P. Olbermann, C. Josenhans, Y. Moodley [et al.] // PLoS Genet. — 2010. — Vol. 16, № 8. — P. 20—30.
9. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal / X. Calvet, J. Sanchez-Delgado, A. Montserrat [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 48, № 10. — P. 1385—1391.
10. Albrecht P. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial / P. Albrecht, M. Kotowska, H. Szajewska // J. Pediatr. — 2011. — Jul.; Vol. 159 (1). — P. 45—49.
11. Couturier M. *Helicobacter pylori* diagnostics and treatment: could a lack of universal consensus be the best consensus? / M. Couturier // Clin. Chem. — 2014. — Vol. 60, № 4. — P. 589—594.
12. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, №5. — P. 1377—1390.
13. Drossman D.A. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / D.A. Drossman, W.L. Hasler // Gastroenterology. — 2016. — Vol. 150 (6). — P. 1257—1261.
14. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children / S. Koletzko, N. L. Jones, K. J. Goodman [et al.]; *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Aug.; Vol. 53 (2). — P. 230—243.
15. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift / D.Y. Graham, M.P. Dore // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2016. — Vol. 14. — P. 577—585.
16. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers [et al.]; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference // Gut. — 2015. — Sep.; Vol. 64 (9). — P. 1353—1367.
17. Malfertheiner P. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain [et al.] // Gut. — 2012. — Vol. 61 (5).
18. Megraud F. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing / F. Megraud, P. Lehours // Clin. Microbiol. Rev. — 2007. — Vol. 20, № 2. — P. 280—322.
19. Raguza D. Evaluation of the stool antigen test for *Helicobacter pylori* in children and adolescents / D. Raguza, C. F. Granato, E. Kawakami // Dig. Dis. Sei. — 2005. — Mar.; Vol. 50 (3). — P. 453—457.
20. Role of *Helicobacter pylori* CagA+ infection in determining oxidative DNA damage in gastric mucosa / A. Papa, S. Danese, A. Sgambato [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Apr.; Vol. 37 (4). — P. 409—413.
21. Serum antibodies anti-H.pylori and anti-CagA: a comparison between four different assays / D. Basso, A. Stefani, L. Brigato [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. — 1999. — Vol. 13 (4). — P. 194—198.
22. Stool antigen tests for the detection of *Helicobacter pylori* in children / A. Iranikhah, M. R. Ghadir, S. Sarkeshikian [et al.] // Iran. J. Pediatr. — 2013. — Apr.; Vol. 23 (2). — P. 138—142.

#### Сведения об авторах:

**Лукашук Виктор Дмитриевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.  
**Али Самех Али** — аспирант каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.  
**Шевцова Е.Н.** — ассистент каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.  
**Бабык В.И.** — преподаватель педиатрии Ровенского медицинского колледжа. Адрес: г. Ровно, ул. Мирющенко, 53.  
**Палагнюк Н.А.** — ассистент каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.

Статья поступила в редакцию 26.02.2017 г.

#### НОВОСТИ

##### «Дети по заказу» — это не фантастика, уверен американский эксперт

Профессор генетики Хэнк Грили из Стэнфордского университета уже известен своими заявлениями, касающимися перспективами отказа человечества от секса в качестве средства продолжения рода. Как передает «Ino Pressa», эксперт уверен: уже через 20–30 лет большая часть американцев не будет заниматься сексом для рождения ребенка.

Простые люди будут выбирать созданные в специальной лаборатории эмбрионы с лучшими показателями. Эту тему профессор развил в ходе своего выступления на фестивале Aspen Ideas Festival. «Я не думаю, что мы сможем сказать, что тот или иной эмбрион сможет набрать 1550 пунктов в SAT (американский школьный тест для приема в высшие учебные заведения). Но вот прогнозы по поводу того, что один эмбрион, к примеру, будет иметь 60%-й шанс попасть в высший слой

общества, а другой — 13%-ю вероятность оказаться в десятке лучших, вполне реальны», — говорит Грили.

Залог успеха — проверка эмбрионов еще до имплантации в матку на отклонения, включая наследственные риски раковых заболеваний. Реальным станет и выбор пола, а также других характеристик. Правда, профессор считает, что о создании идеальных детей речь не идет, ведь использовать будут ДНК-материал родителей. Хотя в дальнейшем редактирование ДНК делает возможным корректировку цвета глаз и так далее.

В будущем этот процесс станет не столь дорогим благодаря техническому прогрессу. А это, кстати, позволит снизить затраты на здравоохранение, ведь риск болезней снижается еще до рождения. Профессор подсчитал: при стоимости «селекционного» ребенка в 10000 долларов 100 детей принесут миллион долларов экономии.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616.33-009.11:089.85:008.13

В.М. Дудник<sup>1</sup>, Г.М. Руденко<sup>1</sup>, О.О. Калінчук<sup>2</sup>

## Безоари шлунково-кишкового тракту у дітей. Клінічний випадок

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

<sup>2</sup>Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):147-149; doi 10.15574/PP.2017.70.147

У статті описано причини формування, особливості клінічного перебігу і діагностики безоарів шлунково-кишкового тракту в дітей. Наведено клінічний випадок пролікованого гігантського трихобезоару шлунка та дванадцятипалої кишки, виявленого в дівчинки віком 14 років.

**Ключові слова:** безоари, діти, шлунок, лікування.

### Bezoars of gastrointestinal tract in children: A case report

V.M. Dudnyk<sup>1</sup>, H.M. Rudenko<sup>1</sup>, O.O. Kalinchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

<sup>2</sup>Vinnytsia Regional Clinical Children's Hospital, Ukraine

The article describes the causes of formation, features of the clinical course and diagnosis of bezoars of the gastrointestinal tract in children. The treated clinical case of the giant gastroduodenal trichobezoar in a 14-year-old girl is presented in the article.

**Key words:** bezoars, children, stomach, treatment.

### Безоары желудочно-кишечного тракта у детей. Клинический случай

В.М. Дудник<sup>1</sup>, Г.М. Руденко<sup>1</sup>, А.А. Калинчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

<sup>2</sup>Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

В статті описані причини формування, особливості клінічного течення і діагностики безоарів шлунково-кишкового тракту у дітей. Представлено клінічний випадок пролікованого гігантського трихобезоара шлунка і дванадцятипалої кишки, виявленого у дівчинки 14 лет.

**Ключевые слова:** безоары, дети, желудок, лечение.

### Вступ

Безоари — це рідкісні сторонні тіла, що утворюються в шлунку з нерозчинних речовин різної природи. Безоари рідко зустрічаються в дитячому віці, у зв'язку з цим лікарі мають недостатньо інформації щодо причин формування, клінічного перебігу та методів діагностики даної патології. Безоари можуть складатися з різноманітних рештків харчових продуктів або іншої природи речовин, що проковтуються у значних кількостях протягом тривалого часу. Відомо багато різних безоарів: фіто-, трихо-, шеллако-, себо-, гемато- (зі згустків крові), лактобезоари (складаються з лактози і казеїну в недоношених дітей) [3, 2].

Найчастіше зустрічаються фітобезоари, які становлять близько 75% усіх безоарів. Залежно від часу формування фітобезоари можуть мати м'яку або щільну консистенцію, бути одинарними та множинними, різного кольору, розмірами від декількох міліметрів до десятків сантиметрів і часто з неприємним запахом. Фітобезоари утворюються внаслідок споживання великої кількості рослинної клітковини — насамперед хурми, винограду, цитрусових, кокосових горіхів та інших харчових продуктів. Основними факторами, які зумовлюють утворення фітобезоарів, є зниження секреторної функції шлунка та порушення евакуації, погане пережовування, наявність в'язкого слизу в

шлунку внаслідок розвитку атрофічного гастриту. Однак при розвитку безоарів із хурми японської, соляна кислота шлунка, навпаки, є патогенетичним фактором. Під дією соляної кислоти волокна і танін, які містяться в значній кількості в хурмі, полімеризуються та утворюють ядро, з якого в подальшому формується безоар. Також виділяють безоари з харчових мас рослинного походження, до них відносять себобезоари, складовою яких є грудки неперетравленого тугоплавкого тваринного жиру (баранячого). У літературі згадуються випадки шеллакобезоарів, що утворюються при заковтуванні лейкопластиру, цементного пилу тощо. Себобезоари і шеллакобезоари в дітей практично не зустрічаються [1].

Останніми роками в літературі описано лактобезоари, які можуть виникати в шлунку і тонкому кишечнику недоношених немовлят, що знаходяться на штучному вигодовуванні молочними сумішами. Неприятливими умовами для утворення лактобезоарів вважається недоношеність і мала вага новонароджених, порушення моторики та парез кишечника. Також існує думка, що на безоарах як поживному середовищі ростуть гриби, які при великому скупченні грибкових колоній стають безоарами [1, 6].

Трихобезоари в дитячому віці зустрічаються досить рідко і утворюються внаслідок потра-

пляння в шлунок волосся або шерсті. Переважно трихобезоари можуть формуватись у дівчаток на фоні психічних розладів, розумової відсталості або трихотиломанії (звичка жувати волосся), в результаті чого в шлунку утворюється клубок переплетеного та склеєного волосся різної щільності та розмірів [4].

У діагностиці безоарів велике значення має ретельний збір скарг та анамнезу. Потрібно чітко з'ясувати в дитини та її батьків, чи вживала вона безоарогенні продукти, чи має схильність до жування волосся, провести загальний огляд, особливо волоссяного покриву голови. Клінічні прояви безоарів різноманітні і залежать від локалізації та їх розмірів. На етапі формування безоару клінічний перебіг може бути безсимптомним чи малосимптомним і виявлятися випадково при ендоскопічному обстеженні. У міру збільшення безоару в пацієнтів з'являються скарги на біль і тяжкість в епігастрії, зниження апетиту, відчуття переповнення, нудоту і блювання, неприємний запах із ротової порожнини, втрату ваги тощо. Безоари великих розмірів можна пропальпувати в епігастральній ділянці у вигляді рухомих, пухлиноподібних утворень щільної консистенції. Крім того, великі безоари можуть викликати тяжкі ускладнення: кишкову непрохідність, виразкування, перфорації, кровотечі, провокувати запальні процеси жовчного міхура та підшлункової залози [3, 2, 7].

Основними напрямками діагностики безоарів є інструментальні методи дослідження. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини дає змогу локалізувати в шлунку чи інших відділах шлунково-кишкового тракту гіперехогенне утворення, що дає позадусе себе тінь. Інформативним методом є фіброгастроуденоскопія (ФГДС), при якій можна чітко виявити місце, розміри, характер безоару. Так, фітобезоари мають вигляд жовто-зелених утворень, при інструментальній пальпації вони мають щільну консистенцію. Трихобезоари виявляються у вигляді темно-сірого утворення, покритого волоссям, яке може заповнювати всю порожнину шлунка і проходити в просвіт дванадцятипалої кишки. При рентгенологічному дослідженні шлунково-кишкового виявляється негомогенний дефект наповнення, що не дає інформації про характер утворення, тому даний метод дослідження доцільно використовувати для виявлення кишкової непрохідності [2, 5].

Оскільки фітобезоари складаються з харчових залишок, є перспективи до використання

консервативного лікування. В літературі описуються методи використання N-ацетилцистеїну, ензимів — папаїну, целюлози, ананасового соку в комбінації з прокінетиками. Видалення нещільних і невеликих безоарів можна проводити ендоскопічним шляхом, інколи в декілька етапів. Дефрагментація безоарів здійснюється різним ендоскопічним інструментарієм — механічна фрагментація поліпектомічними петлями, літотрипторами, щипцями, диссекція монополярними голковими ножами тощо. Якщо безоар невеликих розмірів і зможе пройти зону пілоричного сфінктера й дванадцятипалої кишки, то може бути видалений без оперативного втручання. Однак великі, щільні, особливо трихобезоари потребують оперативного видалення [3].

**Клінічний випадок.** *Дитина П.* (дівчинка), 14 років, звернулася до обласної дитячої клінічної лікарні 26.01.2017 р. зі скаргами на швидке насичення та періодичні болі в епігастрії переважно після їжі, які самостійно зникали. Вищеперераховані скарги турбували дитину протягом останніх двох тижнів. З анамнезу визначено, дитина понад 6 місяців відриває власне волосся та з'їдає його. При об'єктивному обстеженні виявлено: загальний стан дитини близький до задовільного, на огляд реагує адекватно; шкіра та слизові оболонки тілесного кольору, тургор і еластичність збережені, волоссяний покрив голови збережений; з боку серцево-судинної та легеневої системи патології не виявлено; живіт симетричний, не здутий, бере участь у диханні, пальпаторно м'який, болючий в епігастрії; в епігастральній ділянці зліва пальпується пухлиноподібне утворення розміром до 8 см, щільне, нерівномірне, при пальпації дитина відмічає больові відчуття; фізіологічні випорожнення не порушені. Проведено УЗД (27.01.2017 р.) органів черевної порожнини: у проекції шлунка локалізується щільне утворення, яке не пропускає ультразвук і займає всю порожнину (ультразвукова картина не включає безоар). Проведено ФГДС (30.01.2017 р.): вхід у стравохід вільний, слизова рожевого кольору, кардіальний сфінктер змикає, прохідний; у просвіті шлунка — трихобезоар, який займає весь його об'єм і проходить у дванадцятипалу кишку.

Виконано оперативне втручання (01.02.2017 р.): верхньосерединну лапаротомію; гемостаз; ревізію органів черевної порожнини, гастротомію, шлунок був заповнений безоаром, який складався з волосся (рис. 1).

Видалено трихобезоар, який повторював форму шлунка, цибулини та низхідного відділу



Рис. 1. Видалення трихобезоару

дванадцятипалої кишки (рис. 2). Ушивання шлунка проведено дворядним швом, виконано пошарове закриття черевної порожнини.

Після видалення безоару проведено контрольну ФГДС: вхід у стравохід вільний, слизова рожевого кольору, кардіальний сфінктер змикає, прохідний; у шлунку — прозорий секрет, на передній стінці — післяопераційний шов; слизова шлунка гіперемійована, ближче до антрального відділу по великій кривині спостерігається виразковий дефект діаметром



Рис. 2. Трихобезоар

0,5–0,6 см, вкритий фібрином; пілоричний сфінктер округлий, прохідний; слизова дванадцятипалої кишки гіперемійована, складки циркулярні.

У післяопераційному періоді дитина отримувала антибактеріальну та симптоматичну терапію, 15.02.2017 р. була виписана зі стаціонару в задовільному стані, клініко-лабораторні показники стабільні, отримала рекомендації психолога та психіатра.

### Висновки

Безоари — це сторонні тіла шлунково-кишкового тракту, які досить рідко трапляються в дитячому віці. Найчастіше зустрічаються фітобезоари, що утворюються при бесконтрольному вживанні рослинних продуктів (хурми, інжиру, винограду та ін.).

Трихобезоари можуть формуватись у дітей, що мають звичку гризти волосся, — трихотиломанія, тому ці діти мають бути консульговані та спостерігатись психологом і психіатром.

Основними діагностичними критеріями безоарів є ретельний анамнез, об'єктивне дослідження та додаткові методи дослідження (УЗД, ФГДС, рентгенологічне дослідження), які дають змогу чітко встановити діагноз.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Безоари травного каналу: ендоскопічні аспекти — огляд літератури та власний досвід / В.Й. Кімакович, Я.М. Савицький, І.М. Тумак [та ін.] // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 2009. — № 3 (13). — С. 27–29.
2. Безоари желудка у детей / В.Н. Грона, В.К. Литовка, И.П. Журило [и др.] // Здоровье ребенка. — 2010. — № 6 (27). — С. 1–4.
3. Гижа Л.Ю. Безоар шлунка та кишечника у дівчинки з олігофренією / Л.Ю. Гижа, Б.В. Цюпка, Б.І. Гижа // Современная педиатрия. — 2016. — № 1 (73). — С. 146–147.
4. A Rare Cause of Gastric Outlet Obstruction in Children / G. Alghamdi, Y. Alalayet, A. Al-Hussaini [et al.] // J. Gastroint. Dig. Syst. — 2013. — № 3. — P. 1–2.
5. Azevedo S. Successful endoscopic resolution of a large gastric bezoar in a child / S. Azevedo, J. Lopes, A. Marques // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. — 2011. — № 3 (6). — P. 129–132.
6. Chen T.-Y. Bezoars In children: Report of four Cases / T.-Y. Chen, M.-M. Tiao, J.-H. Chuang // J. Formos Med. Assoc. — 2000. — № 9 (99). — P. 726–729.
7. Hon K.L.E. Complications of Bezoar in Children: What Is New? / K.L.E. Hon, J. Cheng, ChungMo Chow // Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Pediatrics. — 2013. — Article ID 523569. — P. 1–4.

### Сведения об авторах:

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.  
**Руденко Геннадий Николаевич** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.  
**Калинчук Александр Александрович** — зав. онкогематологическим отделением Винницкой областной детской клинической больницы. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Статья поступила в редакцию 6.03.2017 г.

УДК 616.61-003.4-053.31:617.55-089

**О.К. Слепов, М.В. Пономаренко, В.В. Коцовський, О.В. Маркевич, О.Г. Шипот**

## Успішна лапароскопічна нефректомія в дитини раннього віку з лівобічним термінальним гідронефрозом

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):150-152; doi 10.15574/PP.2017.70.150

Наведено клінічний випадок успішного лікування дитини з природженою вадою розвитку сечовидільної системи — гідронефротичною трансформацією лівої нирки III ступеня, ускладненої вторинним хронічним пієлонефритом. Діагноз встановлено шляхом виконання ультразвукового дослідження органів заочеревинного простору, екскреторної урографії, нефросцинтиграфії та комп'ютерної томографії. Проведено оперативне лікування — лапароскопічне видалення гідронефротичної нирки. Результат хірургічної корекції представленої вади розвитку — позитивний.

**Ключові слова:** природжена вада розвитку нирки, гідронефроз, лапароскопічна корекція, дитина раннього віку.

### Successful laparoscopic nephrectomy in an infant with left-sided end-stage hydronephrosis

**O.K. Slepov, M.V. Ponomarenko, V.V. Kotsovskiy, O.V. Markevych, O.G. Shypot**

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

A clinical case of successful treatment of an infant with congenital defect of the urinary system -hydronephrosis of the left kidney, III grade, complicated with secondary chronic pyelonephritis, is presented in the article. The identification of a disease was made by means of ultrasonography of the retroperitoneal space, excretory urography, renal scintigraphy, and computed tomography. A surgical treatment was provided, namely laparoscopic nephrectomy. Result of surgical correction is positive.

**Key words:** congenital malformation of kidney, hydronephrosis, laparoscopic correction, infant.

### Успешная лапароскопическая нефрэктомия у ребенка раннего возраста с левосторонним терминальным гидронефрозом

**А.К. Слепов, М.В. Пономаренко, В.В. Коцовский, Е.В. Маркевич, О.Г. Шипот**

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

Представлен клинический случай успешного лечения ребенка с врожденным пороком развития мочевыделительной системы — гидронефротической трансформацией левой почки III степени, осложненной вторичным хроническим пиелонефритом. Диагноз установлен путем выполнения ультразвукового исследования органов забрюшинного пространства, экскреторной урографии, нефросцинтиграфии и компьютерной томографии. Проведено оперативное лечение — лапароскопическое удаление гидронефротической почки. Результат хирургической коррекции представленного порока развития — хороший.

**Ключевые слова:** врожденный порок развития почки, гидронефроз, лапароскопическая коррекция, ребенок раннего возраста.

Аномалії розвитку сечовидільної системи на рівні мисково-сечовідного сегменту (МСС) призводять до розвитку природженого гідронефрозу (ПГ).

Гідронефроз є одним із найбільш поширених захворювань у дитячій урологічній практиці. Його частота становить 1:100 — 1:500 випадків серед дітей [3]. ПГ у дівчаток виникає в 1,5 рази частіше, ніж у хлопчиків. Однобічний гідронефроз виявляється значно частіше за двобічний [3]. Ступінь розвитку гідронефротичної трансформації нирки прямо залежить від величини та протяжності звуженої зони МСС, тривалості захворювання, ступеня ураження ниркової паренхіми і вираженості запального процесу [13].

Згідно з класифікацією Н.А. Лопаткіна, розрізняють три ступені гідронефрозу:

I ступінь характеризується розширенням ниркової миски, з відсутністю анатомічних змін паренхіми органу. Для ПГ II ступеня характерне розширення чашок і ниркової миски, зменшення товщини паренхіми, з озна-

ками порушення диференціювання ниркової тканини, зниження інтенсивності контрастування порожнистої системи нирки і нефрофази. Зниження артеріального кровообігу і каналцевої секреції не перевищує 70–80%. При ПГ III ступеня відбувається розширення чашок і миски, за рахунок значного стоншення ниркової тканини, місцями до повної її відсутності. Спостерігаються окремі ділянки (мазки) контрастування чашково-мискової системи нирки та її паренхіми або їх відсутність; зниження ниркового кровообігу і каналцевої секреції більше ніж на 80% [2].

Функцію фетального гемодіалізу в плода виконує плацента, а не нирки, підтримуючи водний та сольовий баланс. Фетальні нирки починають продукувати гіпотонічну сечу між 5 і 9-м тижнями гестації, поступово збільшуючи її продукцію, досягаючи рівня 50 мл/год. Мальформації тканини нирки та сечоводу в МСС приводять до розвитку гідронефротичної трансформації вже у плода. Смерть епітеліальних клітин клубочків



і каналців нирки настає при декомпенсації функціонування лімфатичної системи нирки [7].

Гідронефроз є патологією сечовидільної системи, яка найчастіше діагностується при виконанні пренатального ультрасонографічного дослідження і становить 50% від усіх аномальних знахідок у плодів [1, 12].

Дослідження функціонального стану нирки в дітей з ПГ має принципове значення для вибору раціонального методу лікування. Гемодинамічні порушення в нирці відіграють, за сучасними уявленнями, значну роль у патогенезі захворювання. Головним принципом лікування ПГ є дія, спрямована на етіологічний фактор і механізм його розвитку, що включає необхідність хірургічної корекції обструкції МСС, яка спрямована на відновлення уродинаміки [3].

У 1869 р. *Gustav Simon* (Гейдельберг, Німеччина) повідомив про першу успішну нефректомію. Проте вижили після операції тільки 2 із перших 10 пацієнтів. З розвитком хірургічної техніки, поліпшенням інструментарію, застосуванням асептичної техніки летальність відкритої ниркової хірургії значно знизилася. Незважаючи на успіхи сучасної хірургії, відкрита ниркова хірургія часто супроводжується значною частотою післяопераційних ускладнень, до яких можна віднести: інтенсивний післяопераційний больовий синдром, тривалу госпіталізацію і одужання, а також спотворення тіла післяопераційним рубцем. Травматичність і ускладнення, які характерні для доступу через м'язи черевної стінки, спонукали багатьох хірургів обрати лапароскопічний варіант цієї операції [4]. Перша лапароскопічна нефректомія проведена *Dayman et al.* у 1990 р. Відтоді лапароскопічна нефректомія стала стандартним доступом при будь-якій доброякісній патології, що вимагає нефректомії [8, 10], і при злоякісних пухлинах нирок [9].

При підготовці пацієнта з гідронефрозом до операції деякі хірурги застосовують дренажування нирки. Інші, в термінальних стадіях гідронефрозу та при вираженій недостатності видільної функції нирки, виконують черезшкірну пункційну нефростомію, з наступним (через 14–16 днів) дослідженням функціональних характеристик деблокованої нирки, а у випадку їх зростання проводять органозберігаючу операцію [5, 6]. Продукція сечі та надходження її в ниркову миску відбувається навіть при вираженій гідронефротичній трансформації. Тому, на думку деяких авторів, слід

віддавати перевагу органозберігаючим реконструктивно-пластичним операціям, спрямованим на видалення ураженого МСС [1].

Наводимо клінічний випадок успішного хірургічного лікування термінального гідронефрозу зліва з використанням лапароскопії.

*Дівчинку О.*, 2 роки 11 міс., для обстеження та лікування направлено до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Природжену ваду розвитку сечовидільної системи запідозрено за місцем проживання, випадково, при проведенні профогляду, перед запланованою вакцинацією дитини. У загальному аналізі сечі встановлено підвищення рівня лейкоцитів. Фізикально в дівчинки виявлено асиметрію живота, зліва — утворення великих розмірів, яке займало весь фланк ліворуч до середньої лінії живота. При ультразвуковому дослідженні органів заочеревинного простору діагностовано велике анехогенне утворення: ліва нирка збільшена у розмірах 150 мм / 80 мм загальним об'ємом до 400 см<sup>3</sup>, розширені всі групи чашечок, від 3 до 5 см, і миска до 9 см, товщина паренхіми становила 1 мм.

Проведено екскреторну урографію — функція лівої нирки відсутня на 10, 60 та 180-й хвилині обстеження. Для уточнення діагнозу та проведення диференційної діагностики виконано комп'ютерну томографію. Виявлено ознаки афункціонуючої, гідронефротично зміненої нирки ліворуч. Додатково проведено нефросцинтиграфію — функція нирки відсутня.

Враховуючи відсутність функції гідронефротично зміненої нирки та наявність хронічного пієлонефриту, вирішено видалити нефункціонуючий орган лапароскопічним способом.

Проведено типову лапароскопію. Розташування робочих портів: перший — на 2 см нижче реберної дуги по серединно-ключичній лінії, другий — по передній аксілярній лінії. Положення пацієнта на правому боці, під кутом 45° відносно операційного столу. Після мобілізації товстої кишки та зміщення її медіально, виділено судинну ніжку нирки, яку перев'язано та прошито двічі. Нирка під-час огляду являла собою тонкостінну порожнину, позбавлену паренхіми. Проведено пункцію кістозного утвору та аспіровано його вміст (рідину) для полегшення маніпулювання органом, який виділено з навколишніх тканин. Сечовід максимумно виділено дистально та висічено. Нирку з сечоводом видалено через порт 10 мм.

На першу добу після операції спостерігався мінімальний больовий синдром, який був

купирований інфузією Інфулгану. На наступну добу після операції дитина вживала їжу, ходила. Стаціонарне лікування тривало 3 доби. Антибактеріальна терапія препаратами цефалоспоринового ряду *per os* тривала 10 діб. Ефект від операції добрий. Функція протилежної нирки нормальна.

Наведений клінічний випадок свідчить, що застосування лапароскопічної методики має значні переваги в пацієнтів із такою вадою розвитку нирки: скорочується час перебування пацієнта в стаціонарі, значно зменшується післяопераційний больовий синдром, досягається позитивний косметичний ефект.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас детской оперативной хирургии / П. Пури, М. Гольварт; под общ. ред. проф. Т.К. Немиловой. — Москва: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 501—508.
2. Лопаткин Н.А. Урология / Н.А. Лопаткин. — Москва: Гэотар-медиа, 2002. — С. 139—159.
3. Результаты лечения детей с гидронефрозом / В.С. Пантюхин, Д.В. Селиванов [и др.] // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей : материалы научно-практической конференции детских урологов. — Москва, 2001. — С. 106.
4. Cervellione R. M. Financial Analysis of Laparoscopic Versus Open Nephrectomy in the Pediatric Age Group / R.M. Cervellione, M. Gordon, S. Hennayake // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. — 2007. — October, Vol. 17 (5). — P. 690—692.
5. Does delaying pyeloplasty affect renal function in children with a prenatal diagnosis of pelvi-ureteric junction obstruction / B. Chertin, U. Rolle, A. Farkas [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. — 2003. — Vol. 38, № 9. — P. 1423.
6. Effect of urinary tract infection on ureteropelvic junction obstruction in a rat model / M.H. Hansen, B.-Y. Wang, N. Afzal [et al.] // Urology. — 2003. — April, Vol. 61, № 4. — P. 858—863.
7. Elder J.S. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management / J.S. Elder // *Pediatr. Clin. North Am.* — 1997. — Vol. 44 (5). — P. 1299—1321.
8. Kim C. Laparoscopic Nephrectomy in Children: Systematic Review of Transperitoneal and Retroperitoneal Approaches / C. Kim, K. McKay, S.G. Docimo // *Urology.* — 2009. — Vol. 73, Issue 2. — P. 280—284.
9. Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor / R.J. Duarte, F.T. Denes, L.M. Cristofani, M. Srougi // *Journal Expert Review of Anticancer Therapy.* — 2009. — Vol. 9, Issue 6. — P. 753—761.
10. Laparoscopic nephrectomy in children / O.A. Castillo, A. Foneron-Villarreal, G. Lopez-Fontana [et al.] // *Actas Urológicas Espanolas.* — 2011. — Vol. 35 (4). — P. 195—199.
11. The accuracy of antenatal ultrasonography in identifying renal abnormalities / C.E. Johnson, J.S. Elder [et al.] // *Am. J. Dis. Child.* — 1992. — Vol. 146 (10). — P. 1181—1184.
12. Thomas D.F. Fetal uropathy / D.F. Thomas // *Br. J. Urol.* — 1990. — Vol. 66 (3). — P. 225—231.
13. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy / A. Saari-Kemppainen, O. Karjalainen [et al.] // *Lancet.* — 1990. — Vol. 18, 336 (8712). — P. 387—391.

## Сведения об авторах:

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

**Пономаренко Максим Викторович** — врач-уролог детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Коцовский Владимир Васильевич** — врач-хирург детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Маркевич Елена Валентиновна** — врач-анестезиолог детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Шипот Орест Григорьевич** — врач-хирург детский, клинический ординатор отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Статья поступила в редакцию 1.03.2017 г.

International Exhibition

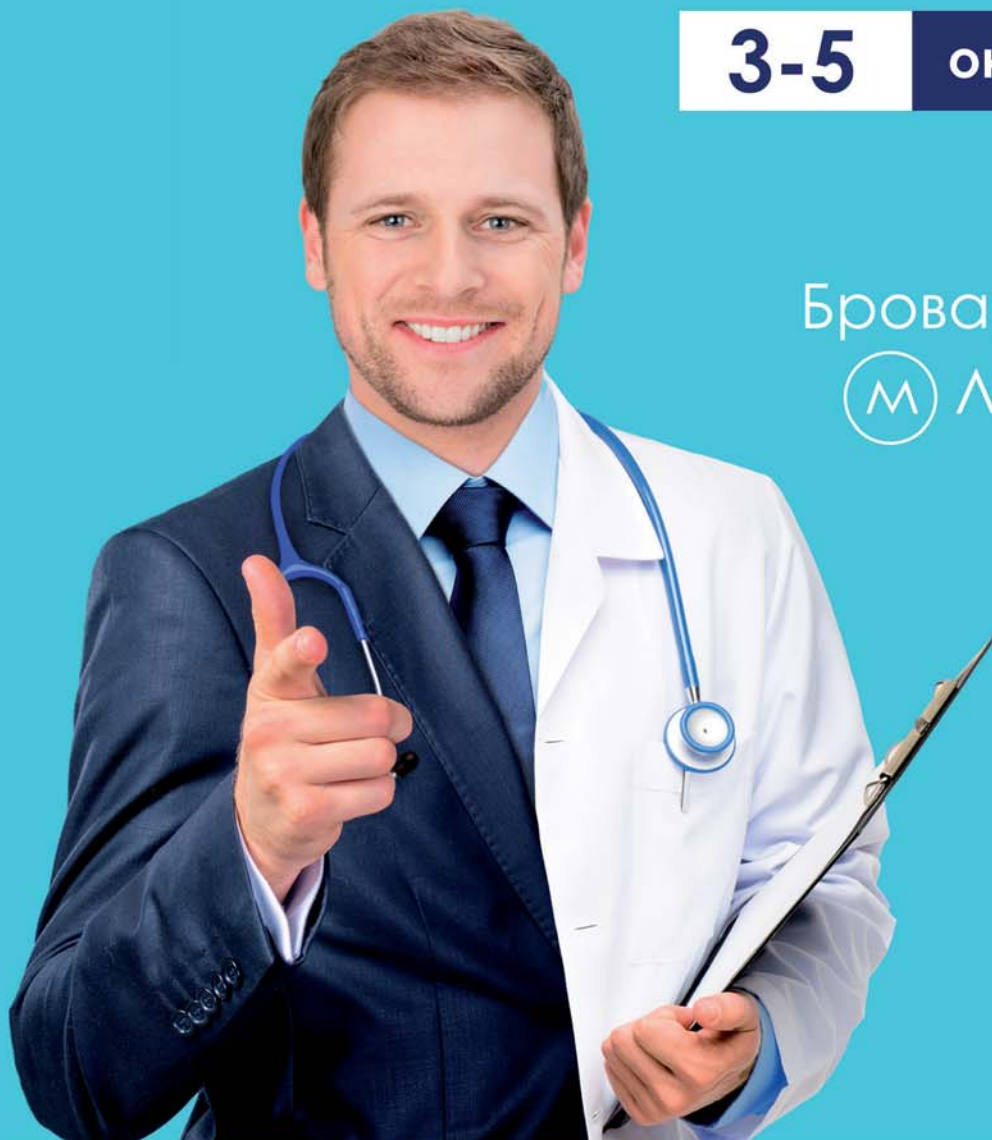


PUBLIC HEALTH

# 26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

**3-5** октября **2017**

Киев, МВЦ  
Броварской пр-т, 15  
М Левобережная



В рамках выставки:  
Всеукраинское награждение  
**«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»**

Организаторы:



Премьер Экспо  
Тел: +38 (044) 496-86-45  
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



V Международная выставка и конференция  
медицинского туризма MTEC.Kiev 2017

[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)



## Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий официального направления и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (\*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанный автором (ами), и оригинал официального направления высылаются по почте на адрес редакции.

Текст статьи принимается на украинском, русском или английском языках.

**Структура материала:** введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках. Объем реферата не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам. Он будет опубликован отдельно от основного текста статьи и должен быть понятным без самой публикации.

Реферат к оригинальной статье должен быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение; д) ключевые слова. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel, фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi). Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы.

Необходимо подавать два варианта списка литературы.

**Первый вариант.** Список литературы подается сразу же за текстом и оформляется в соответствии с ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, используемым в диссертационных работах. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованные на русском или украинском языках, далее — иностранных авторов, а также отечественных, опубликованные на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.

### Пример оформления:

Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.

Волосянко А. Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензину конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синоверська, Л. Я. Литвинець // Буковинський мед. вісн. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 23–27.

Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова — М. : Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.

Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Княев, Л. И. Савельев, Л. Ю. Герасимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 4 (54). — С. 14–17.

**Второй вариант** необходим для анализа статьи в международных наукометрических базах данных, он полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Нельзя использовать предусмотренные ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаки разделения: // и.

### Пример оформления:

*Для статей:* Фамилии авторов и название журнала подаются в транслитерации латиницей, название статьи — на английском языке. Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of article. Title of Journal. 10(2); 3: 49–53.

Kaplin VV, Uglov SR, Bulaev OF, Goncharov VJ, Voronin AA, Piestrup MA.

2002. Tunable, monochromatic x rays using the internal beam of a betatron. Applied Physics Letters. 18(80); 3: 3427–3429.

Kulikov VA, Sannikov DV, Vavilov VP. 1998. Use of the acoustic method of free oscillations for diagnostics of reinforced concrete foundations of contact networks. Defektoskopiya. 7: 40–49.

Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS et al. 2010. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. Pediatr Cardiol. 31(5): 587–597.

Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускаются. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной по всему тексту.

Статья заканчивается сведениями об авторах. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона. Если автор работает в нескольких организациях, указываются данные по всем организациям.

Печатный вариант статьи сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

**Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.**

Редколлегия



# Доктор Биокон: бережный уход для самых любимых



**«Доктор Биокон» для детской кожи: безопасно, натурально, эффективно**

Рождение малыша — самый важный момент в жизни родителей. Вместе с желанием окружить ребенка заботой и дать ему самое лучшее у каждой мамы возникает немало вопросов относительно правильного ухода за кожей малыша. Вследствие анатомо-физиологических особенностей детей первого года жизни — тонкого и чувствительного поверхностного слоя эпидермиса, хорошо развитой капиллярной сети, пониженного местного иммунитета — защитная функция кожи, предохраняющая от неблагоприятных внешних воздействий, у малышей значительно снижена. Поэтому влияние различных повреждающих факторов и неправильное использование средств ухода (кремов, присыпок, мыла, подгузников) может приводить к нарушению состояния детской кожи и даже развитию пеленочного дерматита.

**Для борьбы с пеленочным дерматитом в лаборатории медицинского научно-производственного объединения «Биокон» разработаны специальные средства «Доктор Биокон», рекомендованные дерматологами для детей от рождения.**

**Крем «Цинкодерм беби»** содержит 15% оксида цинка, экстракты ромашки и календулы, масло ши. Целебные свойства активных компонентов крема обеспечивают его противовоспалительное и подсушивающее действие на кожу. Крем защищает кожу малыша от опрелостей в области подгузников, создает на коже барьер, который защищает от раздражающих агентов, что является обязательным условием профилактики и лечения опрелостей кожи и пеленочного дерматита, уменьшает покраснения и снимает раздражение.

**Крем «Биопантенол беби»** содержит 5% D-пантенола, масло ши, экстракты череды и алоэ, аллантоин. Благодаря такому составу крем способствует процессам заживления и восстановления поврежденных участков кожи, хорошо снимает раздражение, увлажняет, питает и смягчает кожу, улучшает ее защитные функции. Крем рекомендован для ежедневного ухода за нежной сухой кожей детей любого возраста, начиная с грудного, для профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и для регулярного профилактического ухода за сосками в период кормления грудью.



## Эффективность доказана!

Свойства косметических средств от лаборатории «БИОКОН» — **ЦИНКОДЕРМ БЕБИ** и **БИОПАНТЕНОЛ БЕБИ** — тестировали в ходе клинического исследования, проводившегося на базе Ивано-Франковского областного клинического кожно-венерологического диспансера при участии детей с клинической картиной пеленочного дерматита и взрослых с признаками кожных заболеваний (ксероз, контактный дерматит).

**Крем ЦИНКОДЕРМ БЕБИ** использовали в течение 3–21 дня, как самостоятельно, так и в комбинации с основными лечебно-профилактическими мероприятиями, у 30 детей в возрасте 1–18 месяцев с признаками покраснения и раздражения кожи в складках и клинической картиной пеленочного дерматита. Во время использования крема все родители отметили отсутствие раздражающих или аллергических реакций, хорошее распределение средства по поверхности кожи, подсушивающие свойства в участках мацерации, уменьшение выраженности, а затем и устранение покраснения кожи, защиту от неблагоприятного воздействия кала и мочи.

**Крем БИОПАНТЕНОЛ БЕБИ** использовали у 24 детей в возрасте 6–16 месяцев с сухой, склонной к раздражению, кожей, для ухода и профилактики воспалительных процессов и пеленочного дерматита, а также у малышей с ксерозом кожи, царапинами, посттравматическими состояниями кожи, ограниченным контактным дерматитом. Одновременно кормящим матерям рекомендовали использовать крем для ухода за кожей груди и сосков.

В испытуемую группу взрослых входили 6 лиц с ксерозом кожи, акариозом, контактным дерматитом. За время использования крема от 4 до 30 дней раздражающих и аллергических реакций не наблюдали. Все участники исследования отметили хорошие физико-химические свойства крема, продолжительный смягчающий и увлажняющий эффект, сохранение на коже защитного слоя. Признаки воспалительных реакций постепенно регрессировали.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать **ЦИНКОДЕРМ БЕБИ** и **БИОПАНТЕНОЛ БЕБИ** ТМ «Доктор Биокон» для использования в соответствии с инструкцией по применению данных средств в борьбе с пеленочным дерматитом. Использование **ЦИНКОДЕРМА БЕБИ** и **БИОПАНТЕНОЛА БЕБИ**, в том числе в комбинации с лечебно-профилактическими мероприятиями, позволило врачам-дерматологам достичь хороших результатов — ускорить регресс клинических проявлений патологических состояний и способствовать предупреждению рецидивов.

### ДОСТОИНСТВА СРЕДСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ ТМ «ДОКТОР БИОКОН»

Секрет косметических средств для детей ТМ «Доктор Биокон» заключается в:

- специальной формуле эмульсии (обратная эмульсия), которая:
  - позволяет создать на поверхности кожи гидрофобный барьер, устойчивый к специфической агрессивной среде;
  - гарантирует длительную экспозицию на коже (защиту кожи);
  - подобрана с целью обеспечения дерматологической безопасности (обладает физико-химическим и структурным сходством с эпидермальными липидами с целью недопущения нарушения защитного слоя кожи, разрушения жиров кожного секрета и нарушения их функций);
- специально подобранном pH в соответствии с физико-химическими процессами при пеленочном дерматите (pH около 5–5,5);
- приятном запахе, прекрасном распределении по коже;
- клинически тестированных свойствах кремов.

Беременные женщины в древности носили украшения с гранатом,  
дабы роды прошли легко и без осложнений,  
а малыш увидел свет здоровым и выносливым...

Fe насыщает...  
оберегает...  
сохраняет...

Fe СУФЕР®  
Sufer®

для быстрого устранения  
дефицита железа  
при анемии беременных



 ЮРИЯ ФАРМ



Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМДЗ України № ІА/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Склад. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. Фармакоперативна група. Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. В03А С02. Показання. Залізодefіцитні стани: – при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постеморганічна анемія, терапія еритропоетином); – при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний інтероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, товстого кишечника). Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. Побічна дія. Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезія; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колатодійний стан, відчуття жару, прилив крові, периферичний набряк; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіж, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, опічливість; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, бідність, підвищення температури тіла, озноб, реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. Категорія відпуску: За рецептом.